This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

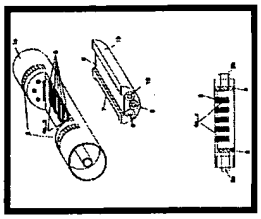
THOMSON DELPHION
RESEARCH PRODUCTS INSIDE DELPHI
Log Out | Work Files | Saved Searches | My Account | Products
Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwe

Derwent Record

View: Expand Details Go to: Delphion Integrated View Em

Derwent Title: **Device for taking and analysing sample based on standard hypodermic - has measuring cartridge, fitted with sensors, mounted between needle and syringe, provides on spot clinical analyses quickly and accurately**

Original Title: DE19546535A1: Verfahren und Vorrichtung zur Probennahme mit integrierter analytisch-chemischer Sensor-Messung und Herstellung derselben



Assignee: **INST CHEMO & BIOSENSORIK EV** Non-standard company
CAMMANN K Individual

Inventor: **ADAM S; BORCHARDT M; CAMMANN K;**

Accession/ Update: **1997-321021 / 200011**

IPC Code: **A61B 0/00 ; A61B 5/14 ; A61B 5/145 ;** A61B 5/15 ; A61M 5/315 ; C12Q 1/24 ; G01N 1/22 ; G01N 27/416 ; G01N 33/48 ; G01N 33/487 ; G01N 33/50 ; G01N 33/53 ; G01N 35/00 ;

Derwent Classes: A89; B04; D16; J04; P31; P34; S03;

Manual Codes: **A12-V03C2**(Testing, diagnosis, pathology) , **B04-B04D5** (Whole blood) , **B04-C03B**(Other addition) , **B04-C03D** (Natural, other condensation) , **B11-C07A7**(Apparatus for antigen antibody reaction, where the antigen or antibody type or carrier are irreleva) , **B11-C08B**(Potentiometry, polarography) , **B11-C08C**(Sampling devices for testing) , **B12-K04A**(Diagnosis of diseases or conditions in animals general) , **D05-H09**(Testing and detection other than D05-H04, D05-H05 and D05-H06) , **J04-B01**(Analytical methods/equipment, general) , **S03-E03**(Electrochemical) , **S03-E13C**(Sampling gases) , **S03-E13D1**(For automatic analysers) , **S03-E14H**(Biological material) , **S03-E14H4** (Immunoassay) , **S03-E15**(Automatic analysis equipment)

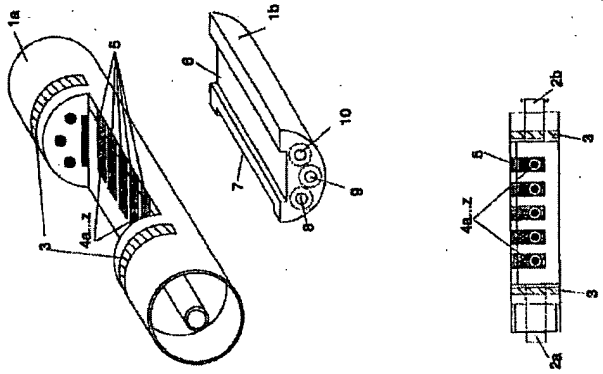
Derwent Abstract: (DE19546535A) Method and apparatus for taking samples, with integral analytic sensor measurements and preparation, has, inserted between the needle and syringe of a commercial hypodermic sampling device (for liquid or gaseous samples, particularly blood), and attached by connectors, a measuring cartridge (MC) equipped with sensors and integral measurement standards for the appropriate analytes.
The device is incorporated in a portable measuring apparatus with automatic electrical sensor contact and coding that automatically controls the various analytical processes and transport of calibration solution and sample.
Additionally, and automatically, apart from a 2-point calibration, or standard addition method, further quality-control procedures are performed and preferably the results printed out.
After use the cartridge is disposed of as normal clinical waste.
Use - The method is used for rapid, simultaneous measurement of several gaseous and/or liquid analytes in body fluids, especially electrolytes, pH, carbon dioxide, oxygen, glucose, creatinine, lactate, blood fat, blood urea nitrogen, cholesterol,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

lactate dehydrogenase, creatine kinase, pyruvate, ascorbate, phosphate, phenylalanine, bilirubin, tyrosine, protein, aspartate aminotransferase, alkaline or acid phosphatase, lipase, amylase and choline esterase.Other suitable analyses, using immunological and/or enzymatic methods, are for drugs and dopants in blood and urine (all claimed).

Advantage - The device is simple, safe and contamination-free, and can be used with a cordless, portable measuring apparatus. It eliminates the need to transfer, transport and store samples and avoids prolonged exposure to air, so provides highly precise and reliable values of blood parameters in a few minutes, on the spot, and can be used by untrained personnel.

Images:



Dwg.1/4

Family:

PDF	Patent	Pub. Date	Derwent Update	Pages	Language	IPC Code
☑	DE19546535A1 *	1997-06-19	199730	16	German	A61B 5/14
	Local appls.: DE1995001046535 Filed:1995-12-13 (95DE-1046535)					
☑	DE19546535C2 =	2000-02-03	200011	16	German	A61B 5/145
	Local appls.: DE1995001046535 Filed:1995-12-13 (95DE-1046535)					
☒	WO9721381A3 =	1997-08-14	199746	8	English	A61B 5/14
	Local appls.: WO1996DE0002393 Filed:1996-12-13 (96WO-DE02393)					
☒	WO9721381A2 =	1997-06-19	199730	43	German	A61B 0/00
	Des. States: (N) JP US (R) AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE					
	Local appls.: WO1996DE0002393 Filed:1996-12-13 (96WO-DE02393)					

INPADOC Legal Status: Show legal status actions

First Claim: Show all claims 1. Verfahren und Vorrichtung zur Probennahme mit integrierter analytisch-chemischer Sensor-Messung und Herstellung derselben **dadurch gekennzeichnet,** daß zwischen einer handelsüblichen, hypodermischen Nadel und Spritze einer üblichen Probennahme-Anordnung für flüssige oder gasförmige Proben, vorzugsweise Blut, mittels passender Steckverbindungen (z. B. Luer) eine geeignete, sensorbestückte Meßkartusche mit integrierten Meßstandards für jeden damit erfaßbaren Analyten eingefügt wird und diese Anordnung in ein spezielles Handmeßgerät mit automatischer elektrischer Sensor-Kontaktierung und Codierung eingelegt wird, das die unterschiedlichen Analysenverfahrensabläufe, bzw. den Transport von Kalibrierlösungen und Probe automatisch steuert, wobei zusätzlich und automatisch neben einer Zwei- Punkt-Kalibrierung bzw. einem Standard-Additionsverfahren verfahrensmäßig weitere qualitätssichernde Maßnahmen ergriffen werden wobei die Ergebnisse vorzugsweise ausgedruckt werden und die Meßkartusche nach Gebrauch wie üblicher Klinikmüll entsorgt werden kann.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Priority Number:

Application Number	Filed	Original Title
DE1995001046535	1995-12-13	

Chemical Indexing Codes: Show chemical indexing codes

Extended Polymer Index: Show extended polymer index

Specific Compound Numbers: Show specific compounds

Registry Numbers: 03[M1]:**0460S 0460U**
04[M1]:**0964S 0964U**

Unlinked Registry Numbers: 0460S 0460U 0964S 0964U

Citations:

PDF	Patent	Original Title
	EP0668500	Chemical microanalyser.
	US A517302	
	US A871439	
	WO9300582	INTEGRATED CIRCUIT HYDRATED SENSOR APPARATUS
	WO9419684	PORTABLE IMMEDIATE RESPONSE MEDICAL ANALYZER
		Msg: No-SR.Pub

Related Accessions:

Accession Number	Type	Derwent Update	Derwent Title
C1997-103927	C		
N1997-265575	N		
2 items found			

Title Terms: DEVICE ANALYSE SAMPLE BASED STANDARD HYPODERMIC MEASURE CARTRIDGE FIT SENSE MOUNT NEEDLE SYRINGE SPOT CLINICAL ANALYSE QUICK ACCURACY

Pricing Current charges

Derwent Searches: Boolean | Accession/Number | Advanced

Data copyright Thomson Derwent 2003

© 1997-2004 Thomson Research Subscriptions | Privacy Policy | Terms & Conditions | Site Map | Contact Us | H

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(10) **DE 195 46 535 A 1**

(21) Aktenzeichen: 195 46 535.0
(22) Anmeldetag: 13. 12. 95
(43) Offenlegungstag: 19. 6. 97

(51) Int. Cl.[6]:
A 61 B 5/14
G 01 N 1/22
G 01 N 33/487
G 01 N 35/00
G 01 N 27/416
G 01 N 33/53
G 01 N 33/50
A 61 M 5/315
C 12 Q 1/24
G 01 N 33/48
// C12Q 1/54,1/60, 1/32,1/42,1/44,1/46, 1/40

DE 195 46 535 A 1

(71) Anmelder:
Institut für Chemo- und Biosensorik e.V., 48149 Münster, DE

(74) Vertreter:
PFENNING MEINIG & PARTNER, 80336 München

(72) Erfinder:
Cammann, Karl, Prof. Dr., 48155 Münster, DE; Adam, Stefan, Dipl.-Ing., 48565 Steinfurt, DE; Borchardt, Michael, Dipl.-Ing., 48485 Neuenkirchen, DE

(56) Entgegenhaltungen:

DE	41 37 261 C2
DE	41 15 414 C2
DE	30 46 016 C2
DE	44 27 725 A1
AT	3 76 117
US	51 45 565
US	51 14 859
US	51 12 455
US	50 96 669
US	50 63 081
EP	03 99 227 A1
EP	03 17 847 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Verfahren und Vorrichtung zur Probennahme mit integrierter analytisch-chemischer Sensor-Messung und Herstellung derselben

(57) Die Erfindung betrifft eine besonders einfache, sichere und kontaminationsfreie Probennahme- und Meßvorrichtung sowie ein dazugehöriges kabelfreies Handmeßgerät zur Schnell-Analyse von vorzugsweise Körperflüssigkeiten, wie Blut, Harn u. a. auf die gängigen Parameter. Die Vorrichtung besteht aus einer mit Chemo- und Biosensoren bestückten Meßkartusche mit integrierten Meß-Standards und/oder Speziallösungen, die über Luer-Steckverbindungen zwischen Nadel und Spritze einer handelsüblichen Probennahme-Anordnung plaziert wird. Nach erfolgter Probennahme wird die Anordnung in eine Öffnung des Handmeßgerätes eingelegt, wobei die Sensor-Kontaktierung, Ventil-Umstellungen und eine codierte Mitteilung über Art und Anzahl der Sensoren und Standards in der Kartusche automatisch übertragen wird. Des weiteren übernimmt das Handgerät eine automatische Bewegung des Spritzenkolbens. Durch letztere werden die in der Meßkartusche vorhandenen Kalibrier- und Konditionierungslösungen mittels einer geeigneten Fluidiksteuerung automatisch an den Sensoren und/oder immunologischer Phase vorbeigeführt. Neben Zwei-Punkt-Kalibrierungen ermöglicht die Vorrichtung auch eine Standard-Additions-Auswertung. Als weitere qualitätssichernde Maßnahme wird beim Einsetzen der Anordnung in das Handmeßgerät eine externe Bezugselektrode kontaktiert, so daß die gängigsten Blutparameter in wenigen Minuten mit höherer Präzision und Zuverlässigkeit vor Ort und auch durch ungelerntes Personal erfaßt werden können.

DE 195 46 535 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BNSDOCID: <DE 19546535A1 | >

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine besonders einfache und kontaminationsfreie Probennahme- und automatisierte, tragbare Meßvorrichtung vorzugsweise von Körperflüssigkeiten insbesondere von Blut mittels eines Verfahrens, das eine integrierte Probenvorbereitung, Sensor-Kalibrierung, Validierung und Qualitätssicherung beinhaltet. Das Blut wird dabei auf kürzestem Wege unter Luftabschluß in eine erfindungsgemäße Probennahme- und Meßkartusche mit integrierten Chemo- und Biosensoren sowie Kalibrations-Standards zwischen einer preiswerten, handelsüblichen hypodermischen Nadel, bzw. arteriellen Katheter und Spritze überführt, wo es für die gängigsten Blutparameter, wie Elektrolyte (z. B. Li^+, Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, HCO_3^-, NH_3, usw.) Sauerstoff, Kohlendioxid oder metabolische Faktoren, wie Glucose, Lactat, Harnstoff (BUN), Harnsäure, Kreatinin, Pyruvat, Ascorbin, Phosphat, Cholesterol, Triglyceride, Phenylalannin, Bilirubin, Thyrosin, Protein sowie für die Enzyme, wie Lactatdehydrogenase, Creatinkinase (CK), Aspartat-Amino-Transferase (ASAT), alkalische und saure Phosphatase, Lipase, Amylase, Cholinesterase, etc., mit Hilfe eines speziellen, akkubetriebenen Handgerätes vermessen wird.

Die Erfindung löst die Probleme aller herkömmlichen invasiven oder minimalinvasiven Blut-Analysen, die darin bestehen, daß

a) bei der Blutprobennahme störende, äußere Einflüsse spätere Fehlmessungen verursachen;
b) bei der Blutentnahme ein Umfüllen aus der Spritze in einen anderen Behälter erforderlich ist, wobei neben Verwechselungen auch Veränderungen nicht ausgeschlossen werden können;
c) bei der Injektion von Blutproben in ein Analysengerät u. U. Blut austreten kann und Krankheitserreger freigesetzt werden können;
d) zur genauen Bestimmung der wichtigsten Blutparameter zuviel Zeit vergeht, bis die Analysen-Ergebnisse aus dem Zentral-Labor zur Diagnose vorliegen;
e) während der Aufbewahrung sich der pH-Wert und damit das Bicarbonat-Gleichgewicht verändern kann, was wiederum das Bindungsvermögen für Kationen (z. B. Ca^{2+}) beeinflußt;
f) während der Aufbewahrung eine Hämolyse eintritt, die eine Messung verbietet;
g) es bei dem Umfüllen von der Blutentnahme-Spritze in die Transportgefäße und weiter im Labor aus diesen Gefäßen in die unterschiedlichen Labormeßgeräte zu gefährlichen Verwechslungen kommt;
h) es bisher bei einem Bedside-Monitoring mittels eines tragbaren Handmeßgerätes für die wichtigsten Blutparameter keine Qualitätssicherung gab, die die Zuverlässigkeit und Validität der gemessenen Werte garantiert.

Stand der Technik auf dem Gebiet der Blut-Analytik ist eine venöse oder arterielle Abnahme und ein Umfüllen in vorbereitete Spezial-Container, wobei zur Gerinnungshemmung meist noch in der Spritze oder im Proben-Container eine kleine Menge Heparin zugesetzt wird. Weil diese Probennahme-Methode nicht unter Luftausschluß durchgeführt wird, kann sich der Gehalt an gelösten Gasen, hier insbesondere Sauerstoff und Kohlendioxid dabei oder bei dem Transport in das Labor verändern. Dies kann wiederum wegen zusammenhängender, chemischer Gleichgewichte zu Veränderungen bei anderen wichtigen Parametern, z. B. dem pH-Wert, dem Protein-Ionenbindungsvermögen führen. Auch können metabolische Vorgänge in den Probennahmegefäßen die zu messenden Parameter verändern, z. B. Abbau von Glucose etc. — Die klinisch-chemischen Geräte sind häufig so groß, komplex und teuer, daß nur größere Unternehmen sich solche zentralen Laboratorien leisten können.

Demgegenüber benötigt aber der Allgemeinmediziner sehr häufig eine rasche und sichere Information über die klinisch-chemischen Parameter, um gegebenenfalls bei ernsthafter Gefahr rechtzeitig eingreifen zu können.

Vor allem auf dem Gebiet der Notfall-Medizin wurden in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt. Besonders wichtig war hier die Beschleunigung der Blut-Analyse durch die elektrochemischen Methoden der Elektrolyt-Bestimmung mit Hilfe von entsprechenden Tisch-Automaten, die ionenselektive Elektroden enthalten. Obwohl derartige Geräte stets sofort betriebsbereit sind, müssen die zu analysierenden Blutproben aber trotzdem in ein (Notfall)-Labor gesandt werden, weil diese Geräte nur stationär betrieben werden können und der Aufwand für die notwendige Qualitätssicherung qualifiziertes Personal und einen entsprechenden Arbeitsaufwand erfordert.

Neueste Trends auf dem Gebiet der klinischen Chemie und der Labormedizin zielen darauf ab, die sog. Points of Care näher an den Kranken, d. h. an das Krankenbett zu bringen. In diesem Zusammenhang gewinnt das sog. Bedside-Monitoring, d. h. das Bestimmen wichtiger Parameter direkt neben dem Patienten, stark an Bedeutung. Die große Nachfrage nach Kostenreduzierung, höheren Probendurchsatz, größere Dezentralisierung, und reduzierte Ansprüche an die Ausbildung des Personals haben weltweit die Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet dazu motiviert, leicht zu benutzende, preiswerte, zuverlässige und tragbare Geräte für Bedside Messungen zu entwickeln.

Beispielhaft für diese neue und optimale medizinische Diagnostik ist in diesem Zusammenhang die Entwicklung des ersten tragbaren Meßgerätes zur schnellen Bestimmung der Blut-Elektrolyte und weiterer Stoffe durch die US Firma I-Stat. Das betreffende Handmeßgerät stellt die Spitze der Entwicklungen dar, die die oben erwähnten Anforderungen zu erfüllen versuchen. Es basiert überwiegend auf elektrochemischen Meß-Methoden mit miniaturisierten Meßelektroden und auf den US Patenten 5 063 081, 5 096 669 und 5 112 455. Das Patent US 5 096 669 beschreibt eine wegwerfbare Vorrichtung für eine Echtzeit Flüssigkeitsanalyse, die in ein Handgerät zur Auslesung der Daten gesteckt werden muß. Nachteilig bei dieser flach aufgebauten Meßkartusche ist die Proben-Aufgabe. Bei einer Blutanalyse muß eine bestimmte Blutmenge in einen kleinen Aufnahme-Trog gegeben werden, von dem die Probe dann durch Kapillarkräfte in die Meßstrecke befördert wird nachdem ein kleiner Schnappdeckel geschlossen worden ist. Dabei kann bei etwas Ungeschicklichkeit Blut verspritzt werden, was u. U. bei infektiösem Blut zu einer Gefährdung des Bedienungspersonals führt. Auch kommt es dabei zu einer unerwünschten Äquilibrierung mit der Umgebungsluft, was die Sauerstoff-, die Bicarbonat- und pH-Wert-Bestimmung ungenau macht. Bei dem I-Stat System wird die Probenkartusche dann in das Handmeßgerät gesteckt, wo dann automatisch entsprechende

PNSDOCID: <DE 19546535A1 | >

in der Kartusche vorgehaltene Kalibrierlösungen durch äußeren Druck freigesetzt werden. Um die Blutprobe und die Kalibrier-Lösungen an den Sensoren vorbeifließen zu lassen, muß als nächster Schritt vom Handgerät aus eine in der Kartusche ebenfalls vorhandene Preßluft-Kammer geöffnet werden, die die Lösungen mittels Überdruck durch die Meßkanäle preßt. Nach der eigentlichen Messung, d. h. Ablesung der Sensor-Signale, wird die Kartusche weggeworfen. Der Aufbau der Kartusche ist wegen dieser komplexen Bauweise nicht einfach und die Herstellung nicht preiswert, weshalb sie nicht unter einigen Dollar angeboten werden kann. Dadurch liegen die Kosten für diese Vor-Ort klinische Analyse wesentlich höher als für die traditionelle Laboranalyse mittels entsprechender Groß-Automaten. Auch sind bei der Konstruktion der Firma I-Stat nach der Analyse die unterschiedlichsten Materialien zu entsorgen, was zusätzliches Geld kosten kann. Allein aus Kostengründen kann sich dieses System nur in äußersten Notfällen durchsetzen. Technologisch ist die Kartusche mit den integrierten Chemo- und Biosensoren viel zu komplex und uneinheitlich konstruiert, so daß sich systembedingte Meßfehler nicht ausschließen lassen.

Das US Patent 5 063 081 der Firma I-Stat beschreibt die Herstellung einiger der im oben erwähnten Handmeßgerät verwendeten Sensoren mit den Techniken der Mikrofabrikation. Die verwendete Dünnschicht-Technologie, die mit Photo-Lithographie und Aufdampf-Prozessen unter Vakuum arbeitet, ist nicht billig und lohnt sich erst bei sehr großen Stückzahlen, die im Falle der Bedside-Messung noch nicht gegeben sind. Auch ist bekannt, daß derartig miniaturisierte Dünnfilm-Sensoren sehr anfällig gegenüber Temperaturschwankungen, Verschmutzungen etc. reagieren.

Das US Patent 5 112 455 beschreibt die im oben erwähnten Handmeßgerät angewandte Methode der Meßwert-Auswertung, die im vorliegenden Fall der Entwicklung der Fa. I-Stat unbedingt anders als üblich (= Abwarten bis sich stabiler Meßwert eingestellt hat) zu erfolgen hat. Der Grund liegt darin, daß in der oben erwähnten Proben-Kartusche Mikro-Sensoren verwendet werden, die dort trocken, d. h. ohne Flüssigkeitskontakt eingebaut sind und so gelagert und ausgeliefert werden. Beim ersten Kontakt von Proben- oder Kalibrations-Flüssigkeit mit den trockenen Sensoren durchdringt letztere die Sensormembran bis zur inneren Ableit-Elektrode und baut dabei langsam das Meß-Signal auf. Dieser Einweichvorgang dauert bis zur Einstellung aller thermodynamischer Gleichgewichte ziemlich lange (einige Minuten). Darum beschreibt das Patent eine chemometrische Extrapolationsmethode, aus der das endgültige analytproportionale Meßsignal bereits nach wenigen Sekunden hervorgeht. Diese Methode ist jedoch weniger zuverlässig als die, die echte Gleichgewichtsdaten zur Auswertung benutzt, weil ein unterschiedliches, probenmatrix-abhängiges Diffusionsverhalten der potentialbestimmenden Stoffe nicht berücksichtigt wird. Auch hängt bekanntlich die Ansprechzeit einer ionenselektiven Elektrode von der Anzahl und Konzentration von Störionen ab. Dieses ist nicht normierbar. Daher werden in Praxis alle elektrochemischen Messungen üblicherweise nur unter Gleichgewichts- oder Steady-State-Bedingungen durchgeführt. Bei der Analyse von Blut kann es zusätzlich, je nach dem individuellen Gerinnungsverhalten, zu Proteinablagerungen auf den Sensor-Oberflächen kommen, die mittels der chemometrischen Extrapolationsmethode nicht erfaßt werden, was zu Fehlmessungen führt. Auch ist in der Auswert-Einrichtung ein komplizierter zeitgesteuerter Prozeß der Meßwerterfassung und Auswertung durchzuführen, was den Preis weiter erhöht. Aus all diesen Gründen konnte sich diese Entwicklung der Firma I-Stat auf den Markt noch nicht durchsetzen. Auch ist die Entsorgung der Meßkartusche wegen der Vielfalt der unterschiedlichen Materialien nicht einfach.

Aus dem US-Patent 5 114 859 ist eine alternative, elektrochemische Meßmethode bekannt, bei dem sich der Sensor vor der Messung einer Probe in einer Kalibrationslösung befindet und zur Messung diese Kammer durch eine enge abdichtende Öffnung verläßt, um mit der Probe in Kontakt zu treten. Hier treten natürlich die oben erwähnten, unerwünschten Drifterscheinungen beim Einsatz trockener Sensoren nicht auf. Hier ist eine präzise mechanische Bewegung der Meß-Sensoren in oder durch die einzelnen Kalibrierlösungen notwendig. Große Probleme ergeben sich bei dieser Version bei der notwendigen dichten Abdichtung zwischen den einzelnen Flüssigkeitskompartimenten, die mit dem Sensor "abgefahren" werden. Da dabei die analyt-sensitive Zone der Sensoren seitlich angeordnet sein muß, reibt das Abdichtungsmaterial über die empfindliche Meßzone und führt zu unerwünschten Artifakten. Beispielsweise führen feinste Schleifspuren auf der Oberfläche ionenselektiver Membranen zu einem entsprechend verlängerten Ansprechvermögen und/oder Zerstörung einer wichtigen, für die richtige Messung erforderlichen Oberflächenschicht. Ein weiteres Merkmal dieses Patentes ist, daß die mit Kalibrierlösungs-Kompartimenten verkomplizierte, sensor-tragende Blutentnahme-Spritze zur Auswertung in ein Tischgerät gelegt wird. Dieses übernimmt den mechanischen Relativtransport von Sensor und Meßkompartiment. Das Patent beschreibt nur Sensoren herkömmlicher, zu kostspieliger Technologie für einen Einmal-Artikel. Die Entsorgung ist nicht einfach.

Aus dem US-Patent 5 145 565 ist eine weitere Kartusche zur Blutabnahme bekannt, die ebenfalls zwischen einer Nadel und einem Spritzenkörper mittels standardisierter Luer-Kupplungen eingebaut werden kann. Diese Kartusche enthält in separaten Kompartimenten auch sämtliche Kalibrierlösungen, die für die spätere Messung mittels geeigneter Sensoren erforderlich sind, wobei alle Lösungen durch saugfähige, inerte Trägermaterialien in diesen Kammern verfestigt sind. Dies ist zur Messung wichtig. In dieser Blutprobenahme-Kartusche befinden sich keine Sensoren. Letztere sind davon getrennt und können auch mehrfach benutzt werden. Die einzelnen Sensoren sind in einer geeigneten, weiteren Anordnung untergebracht die dann später über die einseitig geöffnete Kartusche bewegt wird. Sie stehen in elektrischen Kontakt mit einem größeren Tischgerät, das die Elektronik enthält. Hier handelt es sich also nicht um ein automatisch arbeitendes Handmeßgerät für Bedside-Messungen. Nachteilig ist hier, daß die einzelnen Meßkartuschen vom Patienten auf ihrem Weg zum elektrochemischen Ausleser vertauscht werden können. Auch hier wird die Sensoroberfläche mittels einer "abputzenden" Zone, die eine Übertragung von Probe in die einzelnen Kalibrierlösungen und umgekehrt verhindern soll, angegriffen. Fest steht auch, daß potentialverfälschende Proteinablagerungen so nicht beseitigt werden können. Elektrodengifte können so von einer Probe auf die nächste übertragen werden. Nachteilig ist auch der komplizierte Aufbau der einzelnen Kartuschenversionen, der einer preiswerten Massenproduktion im Wege steht. Auf keinen Fall kann die Vorrichtung in nur

BNSDOCID: <DE 19546535A1 | >

einer Hand gehalten betrieben werden.

Aus der Deutschen Patentschrift DE 30 46 016 C2 ist ein komplettes automatisches Analysegerät mit einer Pipette bekannt. Hier werden entsprechende Mikrosensoren im Ansaugkanal einer Pipette untergebracht, so daß bei einer Abpipettierung aus einem Vorratsgefäß gleichzeitig die Sensor-Analyse durchgeführt werden kann. Die sensorbestückte Pipetten-Ansaugspitze ist unten offen und muß natürlich zum Zwecke der Kalibration in entsprechende Lösungen getaucht werden. Darum ist dieser Automat sehr kompliziert und aufwendig konstruiert. Er kann kaum zu einem Handgerät miniaturisiert werden. Auch benötigt er bereits eine in einem geeigneten Gefäß gesammelte Probe. Er kombiniert nicht die Probennahme mit einer Messung.

Aus der Österreichischen Patentschrift Nr. 376 117 ist eine Flüssigkeits- und/oder Gasuntersuchungs-Vorrichtung bekannt, die eine Blutanalyse mittels Sensoren durchführt, die in der Probennahme-Spritze selbst an unterschiedlichen Stellen eingebaut sind. Dadurch verteuern sich die Herstellungskosten dieser normalerweise sehr preiswerten Spritzen erheblich. Sie müssen steril geliefert werden. Auch enthält dieses Patent keine bevorzugte Meßmethode, die die Kalibration und Messung vereinfachen würde. Die Entsorgung dieser komplizierten Spritzen mit integrierten elektrischen Verbindungen stellt ebenfalls ein Problem dar. Man kann sie nicht, wie bei Klinik-Müll üblich, verbrennen. Die Kabelverbindung zwischen Spritze und Meßgerät erfordert ein umständliches Hantieren.

Aus einer inzwischen zurückgezogenen Europäischen Patentanmeldung 0 317 847 A1 ist eine sensorbestückte Kartusche bekannt, die ebenfalls zwischen Spritze und Nadel positioniert werden kann, und die über einen Stecker mit einem elektronischen Meß- und Auswert-Gerät in einem elektrischen Kontakt steht. Hier fehlt ebenfalls die Beschreibung eines geeigneten und zuverlässigen Meßverfahrens, welches die Wahrscheinlichkeit von Meßfehlern stark reduziert und auch ungelerntes Personal ermöglicht. So sind beispielsweise in der Offenlegung keine Hinweise darauf gegeben, wie die Sensoren zu kalibrieren sind. Jegliche Kalibrierung mit zusätzlich anzusaugenden Standardlösungen und oder anderen zusätzlichen Operationen erschwert die Vor-Ort-Analyse, ist fehlerbehaftet und erfordert auch noch auswertende Rechenoperationen. Störend ist auch, daß der elektrische Kontakt dieser Kartusche mittels Kabelverbindung mit dem Tischgerät die Bewegungsfreiheit des Bedienungspersonals einengt. Die sichere Positionierung der gesamten Anordnung während des Meßvorganges ist ebenfalls nicht beschrieben. Eine frei liegende Spritze ist gefährlich und kann bei infektösem Material zu einer Gefährdung führen. Die erfindungsgemäße Sensor-Herstellungstechnologie mit miniaturisierten Versionen der traditionellen, handgefertigten Makro-Elektroden liefert auch keine preiswerte Vorrichtung, die aus Sicherheitsgründen nach jeder Messung weggeworfen werden kann. Auch ist die erfindungsgemäße Rückführung einer mit diesem Adapter gemessenen Blutprobe in den Körper äußerst problematisch, weil die mit dem Blut in Kontakt kommenden Sensormembranen Materialien enthalten, die hoch toxisch sind.

Die Europäische Patentanmeldung 0 399 227 A1 beschreibt eine nahezu gleiche Anordnung wie zuvor nur mit dem Unterschied, daß hier in ein Meß-Assembly einschiebbare, planare, elektrochemische Meß-Sensoren auf Basis der Hochtemperatur-Dickfilm-Technik (Keramik) verwendet werden und diese nach jedem Gebrauch weggeworfen werden. Hier wird die Multi-Analyt-Kalibrierlösung entweder in separaten, gasdichten Flaschen mitgeliefert oder eine einzige befindet sich schon vor der Blutprobennahme in der Spritze. Da die üblichen medizinischen Spritzen aber nicht aus einem längerfristig gasundurchlässigen Material bestehen, müssen diese Spritzen einen besonderen, gasdichten Überzug erhalten. Man kann daher keine preiswerten Routine-Spritzen dazu verwenden, was die Analyse sehr verteuert. Auch läßt sich durch die hier vorgesehene Ein-Punkt-Kalibrierung keine Fehlfunktion eines Sensors feststellen. Das Hantieren mit dieser Vorrichtung ist daher wegen fehlender automatischer Kalibrierung nur für einen Experten möglich. Die Handhabung ist ebenfalls sehr kompliziert; das Bedienungspersonal hat in einer Hand das Handmeßgerät und in der anderen die Spritze mit dem Sensor-Assembly, die mit einem dicken, abgeschirmten Kabel miteinander verbunden sind. Es kann keine weiteren Operationen, wie Kalibration, Spülen, Vermessen, ect. mehr durchführen. Außerdem ist bekannt, daß Mikro-Bezugselektroden nicht sehr zuverlässig sind. Eine aus Sicherheitsgründen notwendige Funktionskontrolle wird in dieser Europäischen Patentanmeldungsschrift nicht offenbahrt. Die Sensor-Arrays auf Keramik-Basis sind wegen ihres Metallanteils für die Leiterbahnen nicht zusammen mit dem anderen Klinikmüll durch Verbrennung zu entsorgen.

Eine weitere Entwicklung auf diesem Gebiet beschreibt die Deutsche Patentanmeldung DE 44 27 725. Hier erspart man sich die Injektion der zu vermessenden Blutprobe in ein dazu geeignetes Handmeßgerät dadurch, daß alle für die Blutanalyse notwendigen Meßelektroden in die Probennahme-Spritze verlegt werden. Bevor die Blutprobe gezogen wird, befinden sich die Meß-Sensoren hinter einem oder zwischen zwei Spritzen-Kolben in einer geeigneten Kalibrier- und Konditionier-Lösung. Beim Aufziehen der endgültigen Blutprobe in die Spritze verdrängt der oder die Spritzen-Kolben die Kalibrierlösung und ersetzt die Kalibrierlösung durch das Blut, wobei ein weicher Kolbenrand die Sensor-Oberflächen von der Kalibrierlösung befreit. Nachteilig bei dieser Innovation ist die Integration der einzelnen, zumeist planaren Sensoren in die üblicherweise zylindrische Kolbenwand der Spritze, was die notwendige vakuumdichte Kolbenführung erschwert. Auch muß vor einem Einsatz dieser Vorrichtung zur Blutentnahme der Raum hinter dem Spritzenkolben herstellungsmäßig mit der Kalibrierlösung gefüllt werden, was eine Spezialfertigung verlangt. Zusätzlich müssen die notwendigen Heparin-Einheiten vor der Blut-Entnahme vor den Spritzenkolben gegeben werden, wobei Luftblasen vermieden werden sollten. Dies ergibt konstruktionsmäßig erhebliche Probleme, die u. U. nur durch einen rechteckigen Spritzenaufbau zu lösen sind. Derartige Spritzen sind aber bisher in der Medizintechnik nicht bekannt, werden wahrscheinlich Dichtprobleme haben und wegen der Sonderfertigung nur für diese Anwendung zu teuer sein. Das Problem der Zerstörung von potentialbestimmenden (meßwertbeeinflussenden) Oberflächenschichten durch die Verschiebung des Spritzkolbens bleibt auch hier ungelöst.

Die vorliegende Erfindung löst alle oben erwähnten Probleme des Standes der Technik insbesondere die der Bedienungssicherheit, Zuverlässigkeit, Richtigkeit, Handhabung, Beengung durch Kabelanschlüsse, Kosten und Entsorgung dadurch, daß alle erforderlichen Sensoren für die Blut-Analyse miniaturisiert so in einer geeig-

BNSDOCID: <DE 19546535A1 | >

neten Vorrichtung (Meß-Kartusche oder Modul) zwischen handelsüblichen Spritzenkörper und Nadel verwendet werden, daß erfindungsgemäß die preiswerteste planare Sensor-Art, die auf Papier gedruckt wird, eingesetzt werden kann, die Kalibrierung und qualitätssichernde Funktionskontrolle automatisch erfolgt, so daß man wirklich von einem Verfahren sprechen kann, das in einer Hand abläuft. Die erfindungsgemäße, sensorbestückte, vorsteckbare Hand-Analyse-Anordnung vorzugsweise für Blut besitzt zwei genormte Luer-Steck-Verbindungs-Ports, einen für einen dichten Anschluß der typischen, unkritischen und damit preiswerten Blut-Entnahme-Spritze und einen zweiten gegenüberliegenden zum Aufstecken der hypodermischen Nadel oder Anschluß an einen arteriellen Katheter. Die so leicht aufsteckbare Meß-Kartusche zwischen Nadel und Spritze kann im Sinne eines ergonometrischen Handlings in der äußeren Form dem Durchmesser des Spritzenkörpers angepaßt werden, weil die äußere Form der erfindungsgemäßen Blutmeß- und Sammelvorrichtung unerheblich ist. Die einzelnen chemischen oder biochemischen Sensoren für die wichtigsten Blutparameter sind leicht entsorgbar, miniaturisiert und stehen in direkter elektrischer Verbindung zu Kontakten an der äußeren Oberfläche des Meß-Moduls. Die entsprechenden Gegenkontakte zur elektrischen Verbindung, zum Betrieb amperometrischer und impedimetrischer Sensoren sowie zur Ablesung des betreffenden Sensor-Signals befinden sich erfindungsgemäß in einem dazugehörigen speziellen Handmeßgerät. Durch eine geeignete, kontrollierte Einschubtechnik, beispielsweise durch einen Nippel im Meß-Modul und eine entsprechende Aussparung in der passenden Öffnung im Hand-Meßgerät lassen sich die sensor-spezifischen Kontakte der einzelnen Sensoren für die Messung präzise und zuverlässig schließen.

Die Art der in der Meßkartusche integrierten Chemo- und Biosensoren ist unerheblich. Prinzipiell können es auch optische sein, insbesondere wenn sie auf Basis der integrierten Optik aufgebaut sind. Vorzugsweise werden aber einheitlich elektrochemische Mikrosensoren eingesetzt, die mit einer besonders preiswerten Technologie (Doppelmatrix-Membran-Typus) auf papierähnliche Träger "aufgedruckt" sind. Der pH-Wert, pCO_2-Wert sowie die Elektrolyte Li^+, Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, und andere werden mit geeigneten ionenselektiven Elektroden potentiometrisch erfaßt, Sauerstoff, Glucose, Lactat, u. a. werden vorzugsweise mit amperometrisch arbeitenden Biosensoren bestimmt.

Die einzelnen Meß-Sensoren sind erfindungsgemäß in der Meß-Kartusche aus einer spritzgußfähigen oder anders massenproduzierbarer Kunststoff-Art vorzugsweise in Serie positioniert und stehen mit ihrer analytsensitiven Meß-Oberfläche nach entsprechender Kalibrierung in direktem Kontakt zu der mittels der Spritze gezogenen Probe. Der Meßkanal zwischen den beiden Luer-Steckern kann beliebige Formen und Abmessungen haben. Er kann gerade oder aber auch bei sehr vielen Sensoren mäanderförmig verlaufen. Eine besonders bevorzugte Ausführungsform ergibt sich, wenn der am Eingang und Ausgang vorhandene kreisrunde Querschnitt im Bereich der Sensor-Meßzone rechteckig und linear aufgebaut ist, weil dann produktionstechnisch nur ein genau passender Multi-Sensor-Streifen aus einem geeigneten Träger (z. B. Papier oder Kunststoff-Folie) so eingelegt und eingeklebt werden muß, daß die einzelnen Meß-Sensoren in diesem Streifen in dem später durch Zusammenfügen der Modulteile entstehenden Meßkanal zu liegen kommen, während die ebenfalls in dieser einfachen Doppelmatrix-Membran-Technologie gefertigten planaren Sensorableitungen (=Signal-Leitung) dadurch konstruktionsbedingt automatisch bis zum Rand des Meßmoduls geführt werden. Dort können sie von Gegenkontakten im Handmeßgerät kontaktiert werden. Aus Entsorgungsgründen besteht diese Verbindung zum Kontakt erfindungsgemäß aus einem nichtmetallischen Elektronenleiter wie z. B. Graphit oder einem leitfähigen Polymer gefertigt sein.

Produktionstechnisch kommt es wegen des hier nicht erforderlichen Abdichtproblems auf die genaue Paßform der planaren Sensoren im Proben- (Blut)-Kanal nicht an, was die Herstellung wesentlich vereinfacht. Die einzelnen Sensoren arbeiten potentiometrisch, impedimetrisch (Wechselstrom bei verschiedenen Frequenzen) oder amperometrisch gemäß den bekannten prinzipiellen Aufbauten. Eine bevorzugte und besonders preiswerte Sensor Herstellungsform ist das der Siebdrucktechnik (hier Niedertemperatur-Dickfilmtechnik) oder das der automatischen Bedruckung von Fließ- oder Filterpapier oder Materialien mit ähnlichen Eigenschaften mittels eines Dispensers (s. DE 41 37 261). Hier konnte gezeigt werden, daß die Chargen-Streuungen so gering sind, daß man mit einer Einpunkt-Kalibrierung auskommt.

Der einfach an der Stelle des später durch Zusammenführen der beiden Teilkartuschen entstehenden Meßkanal einzuklebende Multi-Sensor-Teststreifen liefert konstruktionsbedingt Kontaktleitungen zum äußeren Rand des Meß-Moduls mit. Es können aber erfindungsgemäß auch Redox-Systeme und/oder elektrolytgel-gelgefüllte Hohlräume dazwischen geschaltet werden. Letztere sind durch entsprechend geformte Vertiefungen im Meßkanal ebenfalls mit der Spritzgußtechnik leicht herstellbar. Durch die Einbeziehung eines traditionellen Elektrodenaufbaus mit innerem Potentialableitelektrolyten werden erfindungsgemäß besonders temperatur-unempfindliche Sensoren geschaffen. Zweckmäßigerweise wird die erfindungsgemäße Meßkartusche in zwei zueinander passenden Hälften produziert. Dann ist die Zugänglichkeit zum Meßkanal gegeben. Es besteht erfindungsgemäß auch die Möglichkeit beide Hälften mit Sensoren zu versehen, so daß sich die einzelnen Meß-Sensoren später nach dem Zusammenfügen der Hälften und verkleben auch gegenüber liegen. Dadurch lassen sich pro cm leicht 4 bis 10 dieser preiswerten Sensoren unterbringen.

Erfindungsgemäß sind für Mikro-Meßmodule für Mikro-Blutproben aber auch ähnlich einfache und preiswerte, durch Silizium-Technologie (z. B. Containment-Sensoren nach DE 41 15 414) in Massen herstellbare, Sensoren, die in entsprechende Aussparungen der planaren Meß-Kanäle einpreß- und klebbar sind, einsetzbar. Bei entsprechenden Mikro-Sensoren kann in diesem Fall bei entsprechend hohen Stückzahlen auch der Meß-Kanal in Si-Technologie ausgelegt werden. Bei dieser Version lassen sich wesentlich mehr Sensoren pro Meß-Kanal-Stecke unterbringen. Die einzelnen Mikrosensoren werden rückseitig mit der betreffenden Verbindung zu den Außenkontakten in Kontakt gebracht. Bei einer minimalinvasiven Probennahme (z. B. bei Säuglingen) wird bevorzugt die Si-technologische Lösung eingesetzt, weil hier nur eine Blutmenge von weit unter 1 mL zur zuverlässigen Messung ausreicht.

Erfindungsgemäß können alle potentiometrischen Meß-Elektroden mit ein und derselben Mikro-Referenz-Elektrode vermessen werden, oder jede eine eige-

BNSDOCID: <DE 19546535A1 | >

ne besitzen, während für die amperometrischen Sensoren andere, weniger polarisierbare verwendet werden. Alternativ kann aber auch bei dem Einschub der erfindungsgemäßen Spritzen-Meß-Kartuschen Anordnung in das Handmeßgerät die Nadel ein Septum durchstoßen und dahinter in einen gelverfestigten oder nichtverfestigten Stromschlüssel-Elektrolyten einer sich im Handgerät befindlichen Makro-Bezugselektrode eindringen, wodurch ebenfalls ein besonders stabiles, sogar leicht strombelastbares Bezugspotential entsteht, womit die in den jeweiligen Mikro-Sensoren integrierten Bezugselektroden auf ihre einwandfreie Funktion hin überprüft werden, was auf eine qualitätssichernde Maßnahme hinausläuft.

Erfindungsgemäß wird der Meßvorgang bei der Blutanalyse automatisch dadurch gestartet, daß beim Schließen dieser elektrolytischen Verbindung zwischen Meßkanal in der Kartusche und externer Bezugselektrode ein Widerstandsmeßkreis mit einer Kontaktzone im Sensorbereich geschlossen wird (drastische Widerstandserniedrigung). Erfindungsgemäß ist die Off-set-Spannung zwischen den Mikro-Bezugselektroden im Meß-Modul, die konstruktionsbedingt keinen größeren Stromschlüssel aufweisen können, und der Makro-Bezugs-Elektrode im Handmeßgerät auf wenige Mikrovolt genau bekannt. Dies wird bei der Mikroprozessor-Auswertung berücksichtigt.

Erfindungsgemäß können anstelle der potentiometrischen oder amperometrischen Sensoren (Chemo- und Biosensoren) auch impedimetrische verwendet werden. Bei letzteren wird zur Gehaltsermittlung die komplexe Wechselstrom-Widerstandsebene bei höheren Frequenzen ausgewertet. Sie benötigen neben einer sehr dünnen analytselektiven Membran nur zwei elektronenleitende Mikro-Ableit-Elektroden und keine potentialkonstanten Bezugselektroden und sind ebenfalls extrem preiswert planar herstellbar.

Erfindungsgemäß können alle oben bei der Beschreibung des Standes der Technik erwähnten Kalibrierungs-, Handhabungs- und Funktionskontrollprobleme dadurch gelöst werden, daß in die Meßkartusche neben der Meßkammer (Meßkanal) weitere miteinander verbundene Kammern oder Kompartimente und mindestens ein Transportkanal für die zu ziehende Probe eingebracht werden, deren Inhalt sich automatisch gemäß den erfindungsgemäßen Verfahren an den Sensoren vorbeibewegt. Die Kammern können herstellungsseitig in einer oder beiden Kartuschen-Montagehälften eingelassen sein. Eine diese Kammern, die ein wesentlich größeres Volumen als der Meßkanal (z. B. 3 mL gegenüber 300 µL) hat, beinhaltet erfindungsgemäß mindestens zwei, leicht durch Druck verschiebbare Kolben, die definierte Multi-Analyt-Kalibrierlösungen voneinander trennen, die durch einen vom äußeren Spritzenkolben verursachten Luftdruck (beispielsweise) oder durch die Probe hintereinander (nacheinander) mit den Sensoren in Kontakt gebracht werden, was eine wesentlich zuverlässigere Zwei-Punkt-Kalibrierung ergibt. Letztere verlangt von den Biosensoren wesentlich einfacherere Konstruktionsbedingungen da die Steigung der Kalibriergeraden nicht bekannt sein muß, was wiederum die Verwendung einfacher, preiswerter, amperometrischer Einmal-Sensoren auf Papierbasis ermöglicht. Für die potentiometrischen Chemosensoren ergibt sich durch eine Zwei-Punkt-Kalibrierung eine wesentlich höhere Genauigkeit bei längerer Langerfähigkeit, da die Nernst-Steilheit dabei auch bestimmt wird.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist es auch möglich, die Kalibrierlösung in zwei verschiedene, voneinander getrennte Kammern in einer oder beiden Kartuschenhälften einzubringen, die durch gasdichte Folien, die bei entsprechendem Druck reißen, abgedichtet sind. Eine weitere, nicht zwingend notwendige Kammer kann ein Adsorbermaterial beinhalten und als Auffang- oder Transportbehälter für die vermessenen Lösungen dienen.

Die erfindungsgemäße Meßkartusche besitzt vor den beiden genormten Luer-Steck-Verbindungsports zum dichten Anschluß einer preiswerten, handelsüblichen Spritze und hypodermischen Nadel eine einfache, bewegliche Fluidiksteuerung (Schiebeventile), durch die die einzelnen Kammern mit dem Meßkanal oder entsprechend den Anforderungen des betreffenden Verfahrens miteinander, bzw. mit der Nadel und der Spritze verbunden werden können.

Das erfindungsgemäße Verfahren der zuverlässigen Bedside-Messung der wichtigsten Blutparameter mittels eines automatisch messenden Handmeßgerätes geschieht in einer Ausführungsversion durch Ansaugen des Blutes in die Spritze, was durch entsprechende, so ausgelieferte Stellung der Fluidiksteuerung erreicht wird. Um das zu ziehende Blutvolumen — auf die Meßkartusche abgestimmt — konstant zu halten, kann der Spritzenkolben erfindungsgemäß bis zu einem Anschlag oder dem maximalen Spritzenvolumen bewegt werden. Danach wird erfindungsgemäß die komplette Spritzen-Anordnung mit Nadel und Meßkartusche in eine dazu vorgesehene Öffnung des Handmeßgerätes geschoben, wobei erfindungsgemäß die Fluidiksteuerung durch automatischen Einpaßdruck so umgeschaltet wird, daß zunächst die beiden Kalibrierlösungen mit den Sensoren in Kontakt treten können, wenn der Spritzenkolben in Richtung Entleerung bewegt wird. Außerdem wird durch die Fluidiksteuerung eine für die externe Bezugselektrode notwendige elektrolytische Verbindung zwischen Meßkammer und Nadel geschaffen. Der automatische Meßvorgang wird dadurch gestartet, wenn eine einwandfreie elektrolytische Verbindung festgestellt worden ist. Üblicherweise liefern die erfindungsgemäßen Doppelmatrix-Membran-Sensoren ihr Gleichgewichtspotential in wenigen Sekunden. Der Spritzenkolben wird erfindungsgemäß durch einen im Handmeßgerät integrierten, vorzugsweise Feder-Spann-Mechanismus, unter konstantem Druck so in die Spritze gedrückt, daß genügend Zeit für die Bildung und Erfassung der Meßsignale unter Einfluß der Kalibrierlösungen bleibt. Anstelle dieses energiesparenden Federkraftantriebes kann bei Verwendung wiederaufladbarer Kraft-Akkus, wie sie von Bohrmaschinen bekannt sind, auch ein Stellmotor die Schubstange des Spritzenkolbens in die gewünschte Richtung bewegen. Nach den verschiedenen Kalibrier- und Konditionierlösungen erreicht die Probe (vorzugsweise Blut) die Sensoren und kann entsprechend analysiert werden. Danach wird sie wie auch die Kalibrierlösungen in die Auffang- oder Transportkammer der Meßkartusche geleitet. Sie können wegen der bekannten und minimalen Verdünnung mit den bekannten Kalibrierlösungen auch zur Bestimmung anderer Parameter so weiter in ein Labor transportiert werden.

In einer weiteren erfindungsgemäßen, bevorzugten Ausführungsform ist die Meßkartusche bereits herstellermäßig mit einer geeigneten für alle Sensoren gemeinsamen, möglichst sterilen Kalibrier-Lösung gefüllt. Dazu sind die Ein- und Ausgangs-Ports mit einer gasdichten, erst unmittelbar vor der Blutabnahme zu entfernenden Folie verschlossen und das gesamte Meßmodul be-

PNSDOCID: <DE 19546535A1 >

findet sich zusätzlich noch eingeschweißt in einer gasdichten, metallisierten Kunststoff-Folie. Vor der eigentlichen Blutentnahme wird das Meß-Modul erfindungsgemäß für wenige Sekunden in das dazugehörige Handmeß-Gerät gelegt, wobei dort die Daten für eine genaue Einpunkt-Kalibierung für die spätere Blut-Messung gespeichert werden. Die technische Reife der planaren Doppelmatrix-Membran Sensoren ist durch den Automatisierungsgrad so hoch, daß die Exemplar-Streubereiche gut bekannt sind und Ein-Punkt-Kalibrierungen (konstante Kalibrierkurven-Steilheit) ermöglichen. Sobald ein Sensor diese Bereiche verläßt, kann das Handgerät anzeigen, welcher Parameter u. U. weniger zuverlässig sein könnte. Dadurch ergibt sich eine automatische Qualitätssicherung. Danach werden die gasdichten Folien an den beiden Luer-Enden der Kartusche entfernt, die Nadel und Spritze angeschlossen und die Probe bis zu einem bestimmten Volumen, das groß gegenüber dem Volumen des Meßkanals ist, gezogen. Dabei wird die Kalibrationslösung aus dem kleinen Meßkanal (ca. 0,3 mL) verdrängt und vermischt sich mit der Probe im Spritzenkolben. Dann wird die gesamte Anordnung, wie in der ersten erfindungsgemäßen Version mehr oder weniger mit der Nadel nach unten zeigend (Luftblase oben) in das Handmeßgerät gesetzt. Dabei durchstößt die probengefüllte Nadel wieder ein Septum hinter dem sich der Stromschlüsselelektrolyt einer externen Makro-Bezugselektrode befindet. Gleichzeitig wird dabei eine Fluidiksteuerung hinter dem Nadel-Luer-Port so durch Anpaßdruck verändert, daß ein Diaphragma den elektrolytischen Kontakt des Meßkanals mit der externen Bezugselektrode aufrecht erhält, die Probe aber bei einer Spritzenkolbenbewegung in Entleerungsrichtung in eine Auffang- oder Transportkammer befördert wird. Eine im Handmeßgerät untergebrachte Software vergleicht sodann die Bezugselektrodenpotentiale der Mikro-Sensoren mit dem der externen Makro-Bezugselektrode wobei vorgeschriebene Toleranzgrenzen nicht überschritten werden dürfen. Dann werden die Probenmeß-Signale erfaßt und entsprechend der vorangegangenen Kalibrierung die Meßwerte errechnet. Danach wird der Spritzenkolben automatisch in Richtung Entleerung bewegt und die Probe-/Standardmischung aus der Spritze verdrängt dabei die reine Probe im engen Meßkanal. Diese Mischung wird ebenfalls mit den Sensoren vermessen und von der Software im Handgerät nach der bekannten Methode der Standard-Addition ausgewertet. Durch die erfindungsgemäß automatisierte zweite Messung nach der Standard-Addition kann der Verdacht einer fehlerhaften oder unzuverlässigen Messung bestätigt oder entkräftet werden. Innerhalb vorgegebener Toleranzgrenzen kann aus beiden Meßwerten ein Mittelwert gebildet werden. Da die bei einer Standard-Additions-Auswertung systematischen Meßfehler sofort erkannt werden, liefert dieses Verfahren mit redundanten Meßwerten eine drastisch erhöhte Zuverlässigkeit. Es ist eine qualitätssichernde Maßnahme.

Das Gesamtvolumen der isotonischen, physiologischen Multi-Analyt-Kalibrier-Lösung, die herstellerseitig im Meß-Modul dauerhaft eingeschlossen ist, beträgt in der Regel weniger als ein Milliliter. Zweckmäßigerweise enthält diese Kalibrier-Lösung erfindungsgemäß auch noch die notwendige Menge Heparin, die eine Blutgerinnung verhindert sowie Substanzen, die das Bezugselektroden-Potential stabilisieren. Die externe Bezugselektrode ist so ausgelegt, daß sie für amperometrische Messungen im Mikro-Amperbereich strombelastbar ist, dadurch können kompliziertere Drei-Elektroden Meßanordnungen mit den dazugehörigen Potentiostaten entfallen.

Nach einer so erfindungsgemäß durchgeführten Blut-Analyse liegt die Spritze und die Nadel so vor, wie sie auch bisher zur Entsorgung anfällt. Die Meßkartusche mit der Blutprobe kann also getrennt entsorgt werden, oder zur Untersuchung auf weitere Parameter unter Berücksichtigung der Verdünnung durch die genau inhaltlich bekannten Kalibrationslösungen ins Labor geschickt werden. Bei einer verbrennungstechnischen Entsorgung ist zu berücksichtigen, daß dieses Modul bei Verwendung nichtmetallischer Elektronenleiter kein Metall enthalten kann. Bei einigen Sensoren amperometrischer Art fallen ggfs. Gold und Silbermengen im Bereich unter ein millionstel Gramm an. Die Membran-Chemikalien für die potentiometrischen Mikro-Elektroden liegen im Mikrogramm-Bereich und enthalten keine FCKW, so daß bei einer evtl. Verbrennung auch keine Dioxin-Bildung befürchtet werden muß.

Dieses einfache, erfindungsgemäße Vorgehen löst somit alle weiter oben erwähnten Probleme. Die Gefahr, daß das zu vermessende Patientenblut unkontrolliert freigesetzt wird oder durch zu langen Kontakt mit der Luft irreversibel verändert wird, ist bei der Erfindung ausgeschlossen. Sie ermöglicht ein sicheres quasi automatisches Bedside-Monitoring mit integrierter Qualitätssicherung auf einfachste Art und Weise, ohne daß bestimmte weitere Kalibrier- und Kontroll-Operationen durch das Bedienungspersonal die Verwendung eines Handgerätes stark einschränken.

Erfindungsgemäß ist das Meß-Modul entsprechend gekennzeichnet, so daß das Handmeßgerät die jeweilige Sensor-Bestückung und die notwendigen Werte der Kalibrier-Lösung beim ersten Einsetzen übernehmen kann. Dies kann durch mechanische oder elektrische Vorrichtungen, aber auch mittels eines einfachen Barcode-Lesers geschehen.

Es versteht sich von selbst, daß ein Fachmann weitere Versionen geeigneter Fluidik-Schaltungen nutzen kann, um den Effekt der einfachen und quasi-automatischen Zwei-Punkt-Kalibrierung oder der Standard-Addition durchzuführen.

Die **Fig.** 1 zeigt schematisch eine bevorzugte Ausführungsform der Meßkartusche zur Blutprobennahme und -Analyse und den einfachen Aufbau aus zwei Montagehälften.

Die **Fig.** 2 skizziert schematisch die einzelnen Verfahrenschritte bei Kalibrierung und Messung nach der Methode der Zwei-Punkt-Kalibrierung.

Die **Fig.** 3 zeigt schematisch eine Ausführungsform, bei der die Multi-Analyt-Kalibrier-Lösung schon herstellerseits im Meßkanal aufbewahrt wird und als Standard-Additions-Lösung verwendet wird.

Die **Fig.** 4 zeigt schematisch eine weitere Ausführungsform für das Verfahren der Zwei-Punkt-Kalibration über Kalibrierlösungen die mittels bewegbarer Kolben getrennt sind.

Ausführungsbeispiel 1

Version der Meßkartusche mit laminierten Papier-Sensoren

Die beiden Hälften der Meßkartusche (1a) und (1b) in **Fig.** 1 können in dieser Formgebung mit hinreichender Produktionstoleranz aus einem geeigneten, leicht zu entsorgenden Kunststoffmaterial preiswert hergestellt werden. Sie sollen aus Handhabungsgründen zusam-

BNSDOCID: <DE 19546535A1 >

mengefügt nicht wesentlich größer als der Spritzenkörper sein. Hier ist von Vorteil, daß wegen der bekannten Konstruktion der Doppelmatrix-Membran-Sensoren kein schwerer zu entsorgender, metallischer Leiter in das Kunststoffmaterial eingebracht werden muß. Der Streifen (4) mit einer beliebigen Anzahl von laminierten Papierstreifen (4a ... 4z) hat vorzugsweise so eine Form, daß die Kontaktflächen beim Einlegen in das entsprechend geformte Gehäuse bis zur Aussparung (7) im Deckel (1b) reichen und dabei die Kontaktflächen (5) bilden.

In der einen Hälfte oder in beiden (nicht gezeigt) werden durch Spritzguß oder andere formgebende Massenproduktionsverfahren mindestens eine, vorzugsweise aber 3 Vorratskammern (8, 9, 10) zusätzlich zum Meßkanal (6) eingebracht, wobei letzterer ein Volumen von weniger als 10% des der Kammern (8, 9, 10), während mindestens eine weitere, nicht gezeigte Kammer unter der Sensorebene (4) so groß ist (Fig. 1 nicht maßstäblich), daß sie alle Kammervolumen und das Probenvolumen zusammen aufnehmen kann.

Die Kammern (8) und (9) beinhalten definierte Multi-Analyt-Kalibrierlösungen entsprechend der Sensor-Analyte in je einem unteren und oberen Konzentrationsbereich, so daß durch eine Zwei-Punkt-Kalibrierung die wichtige Steigung der Kalibriergeraden und ihre Lage zuverlässig ermittelt werden kann. Werden dabei bestimmte im Handmeßgerät softwaremäßig installierte Mindestkriterien nicht erfüllt, wird eine Unzuverlässigkeitsanzeige für diesen Parameter signalisiert. Die Kalibrierlösungen enthalten zum Zwecke der Konditionierung und Konservierung auch noch weitere Stoffe und gegebenenfalls auch noch ein schwerlösliches Salz, daß bei Transport durch den Meßkanal dort an den Wandungen hängen bleibt und dadurch auch die Probe mit einer dem Löslichkeitsprodukt entsprechenden, konstanten Ionenkonzentration eines Ions, daß in der Probe niemals enthalten ist, versetzt. Dadurch läßt sich mittels eines weiteren ionenselektiven Sensors für eines dieser Ionen (Kation oder Anion) eine zusätzliche Mikrobezugselektrode ohne störendes Diffusionspotential aufbauen. Als Beispiel sei die Zugabe einer Lanthanfluorid-Suspension genannt. Meßelektrode ist hier eine fluoridselektive Elektrode. Die Vorratskammern werden nach dem Befüllen gasdicht verschlossen, was beispielsweise mit Hilfe einer metallisierten Folie geschehen kann, die dann zum Gebrauch bei einem definierten Druck bricht. Bei der Lagerung von Kalibrierlösungen, die Gas-Standards enthalten, wird das gesamte Meßmodul in einer gasdichten Folie eingeschweißt und in diese Folie zum Ausgleich des Partialdruckes der betreffenden Meßgase auch etwas Kalibrierlösung gebunden oder ungebunden eingebracht.

Das Kompartiment (10) dient zur Zwischenlagerung eines Teils der Probe. Hier wird gegebenenfalls herstellerseits eine kleine Menge des schwerlöslichen Salzes zusammen mit etwas Heparin (im Falle einer Blutprobe) eingelagert.

Die Kammer (10) werden ebenso wie der Meßkanal (6) offen gelassen. Sie werden durch die in der Aussparung (3) eingebrachte Fluidiksteuerung verschlossen oder geöffnet. Die Fluidiksteuerung verstellt sich durch mechanischen Gegendruck beim Einlegen des Meßmoduls (oder Kartusche) in das Handmeßgerät entsprechend den Anforderungen des jeweiligen Verfahrens.

Die beiden Meßkartuschen-Hälften werden mit einem abdichtenden Kunststoff-Spacer zusammengeführt und verklebt. Daraufhin erfolgt das gasdichte Verschließen der beiden Luer-Ports (2a, 2b), wobei (2a) die Nadelseite und (2b) die Spritzenseite darstellt.

Der automatisierte Ablauf des erfindungsgemäßen Meßverfahrens ist schematisch in der Fig. 2 skizziert. Im ersten Schritt (a) und (b) fördert die Spritze lediglich eine definierte Luftmenge in die Meßkartusche, wodurch eine erste Kalibrierlösung (11) über eine entsprechende Ventilsteuerung (3) in den Meßkanal (6) transportiert wird und ihn ausfüllt, was durch die gleiche Schraffierung dargestellt wird. Im zweiten Schritt (b) und (c) wird mittels der entsprechenden Fluidiksteuerung die Probe (das Blut) (13) über die Kammer (das Kompartiment) (10) entnommen. Ein Teil des Blutes befindet sich dabei auch in der Spritze. Nun wird die Meßkartusche mitsamt der Spritze und Nadel in eine entsprechende Öffnung des Handmeßgerätes eingelegt, wobei dabei gleichzeitig und automatisch die Fluidiksteuerung umgeschaltet wird und die einzelnen Chemo- und Biosensoren über einen Einrastmechanismus an ihren Kontakten (5) mit den entsprechenden Gegenkontakten des Handmeßgerätes kontaktiert werden. Gleichzeitig wird dadurch die Nadelspitze durch das Septum in den Stromschlüsselelektrolyten der externen Bezugselektrode geschoben. Der automatische Meßvorgang wird dadurch gestartet, daß dabei eine einwandfreie elektrolytische Verbindung festgestellt wird.

Die verwendeten Doppelmatrix-Membran-Sensoren haben bereits nach diesen minimalen Bedienungsoperationen ihren stabilen Meßwert erreicht. Eine im Handmeßgerät eingebaute Software-Logik vergleicht sodann alle Sensorsignale, die in Kontakt mit der ersten Kalibrierlösung anfallen mit dem bekannten, kleinen Streuungen der Herstellungstechnologie und signalisiert ggfs. bereits dann eventuelle Abweichungen. Nach einer gewissen Wartezeit von wenigen Sekunden bewegt sich der Spritzenkolben automatisch durch den im Handmeßgerät integrierten Mechanismus in Richtung Entleerung und drückt so die Probe (das Blut) (13) unter konstanten Druck in die Meßkartusche. Die Probe strömt dabei von der Fluidiksteuerung gelenkt über die Kammer (10) (Fig. 2 c—d) zurück und wird von der Fluidiksteuerung am Nadelende in die Kammer (9) umgelenkt, in dem es dort, durch eine Luftblase vor einer Durchmischung geschützt, die zweite Kalibrierlösung (12) verdrängt, die wiederum durch die Fluidiksteuerung am Spritzenende in den Meßkanal (6) an den Sensoren (4) vorbeiströmt und ihrerseits die zuvor dort eingebrachte erste Kalibrierlösung (11) in die Kammer (8) verdrängt, bevor sie wieder durch die gleiche Fluidiksteuerung am Nadelausgang ebenfalls in die Kammer (8) gelangt. Die Fig. 2e zeigt dann den Endzustand. Die Probeflüssigkeit hat die zweite Kalibrationslösung komplett aus dem Meßkanal verdrängt und kann vermessen werden.

Ausführungsbeispiel 2

Version mit Sensoren auf Basis der Silizium-Technologie

In einer vorteilhaften Mikro-Version wird eine komplett in Silizium-Technologie ausgeführte mikrosensorbestückte Durchfluß-Konstruktion mit rückseitigen Kontakten in eine entsprechende Aussparung in beiden Meßkartuschen-Hälften (1a) und (1b) gedrückt und geklebt. Dabei muß nur dafür gesorgt werden, daß die Rückseitenkontakte leitend mit den entsprechenden Meßkartusche-Durchführungen verbunden werden. Mit

ENGDOCID: <DE 19546535A1 | >

der Mikro-Version lassen sich selbstverständlich alle Verfahrensversionen auch durchführen.

Ausführungsbeispiel 3

Vorrichtung zur Durchführung des Alternativ-Verfahrens der Ein-Punkt-Kalibrierung mit Standard-Addition

Die Fig. 3 zeigt eine vorteilhafte Vorrichtung zur Durchführung des alternativen Verfahrens mittels der Meßwertabsicherung durch die Standard-Additions-Auswertmethode. Hier kann auf die Fluidiksteuerung verzichtet werden, wenn die Nadelspitze nach dem Eindringen durch das Septum durch ein verfestigtes Gel einen Strömungswiderstand erhält, so daß ein einfaches Schlitz-Überdruck-Ventil in der Meßkartusche beim Zurückinjezieren der Probe geöffnet wird, daß die Kalibrierlösung in die Kammer (14) strömen läßt. In dieser Version des Verfahrens und der Vorrichtung befindet sich die Kalibrierlösung bereits herstellerseitig im Meßkanal (6) in Kontakt mit den Sensoren (4a ... z). Hier geschieht der Meßablauf, wie oben geschildert, so daß zunächst die Meßkartusche allein im Meßgerät vermessen wird. Dann wird sie nach Entfernen der gasdichten Verschlüsse über die Luer Verbindungen (2a) und (2b) mit Nadel und Spritze bestückt und die Probe wird gezogen. Der Rest, der Einbau der kompletten Anordnungen in das Handmeßgerät, geschieht analog zum ersten Ausführungsbeispiel. Wegen des sehr engen und kleinen Meßkanals (6) vermischt sich die dort befindliche Probe nicht sehr schnell mit dem Spritzeninhalt. Daher kann zunächst die Probe vermessen werden und danach die Probe, vermischt mit der Standardlösung. Wenn das Volumen des Meßkanals und damit das der Standardlösung (Kalibrationslösung) gegenüber der gezogenen Probenmenge vernachlässigt werden kann, vereinfacht sich die Auswertung. Eine weitere vorzugsweise Ausführungsform auf dieser Basis entsteht, wenn die Probe über einen zweiten ventilgesteuerten By-Pass in die Spritze gesogen wird. Dann ist die Handhabung genau wie beim ersten Beispiel. Nach dem Einsetzen in das Handgerät mit den entsprechenden, automatischen Ventileverschiebungen wird zunächst die Multi-Analyt-Kalibrierlösung, die in der Mitte der zu erwartenden Konzentrationen liegen soll, vermessen. Danach überprüft eine Logik-Software die Plausibilität dieser Werte anhand der bekannten Exemplarstreuungen. Erst dann gibt das Gerät grünes Licht für den Mechanismus der Spritzenentleerung. Dabei vermischen sich Probe und Standard nach Verdrängung der Kalibrierlösung aus dem Meßkanal in einer Sammelkammer. Nach der Messung der Probensignale bewegt sich hierbei der Spritzenkolben wieder in Richtung Füllung und bringt die Proben-Standard-Mischung aus der Kammer wieder in den Meßkanal, wo eine weitere Messung stattfindet. Wegen des kleinen Volumens des Meßkanals verglichen zum Probenvolumen kann die nicht vermischte Restmenge an Probe vernachlässigt werden.

Ausführungsbeispiel 4

Verfahren mit Zwei-Punkt-Kalibrierung und kolben-getrennten Kalibrierlösungen

Die Fig. 4 zeigt den Funktionsablauf (a, b, c, d) bei einer Kartuschen-Version, die in einer Kammer (15) mehrere Kalibrierlösungen (11 u. 12) über leicht bewegliche, dichtende Kolben (16) abtrennt. Die Blutprobe wird hier über einen Kanal im anderen Teil der Kartusche in die Spritze gezogen.

Durch den Spritzendruck bei der Entleerung derselben nach der Probennahme werden die Kolben an einer Öffnung (17) vorbeibewegt, wodurch nacheinander die Kalibrierlösungen und die Blutprobe durch die Sensor-Meßkammer geleitet werden. Die Fig. 4 ist weitestgehend selbsterklärend.

Patentansprüche

1. Verfahren und Vorrichtung zur Probennahme mit integrierter analytisch-chemischer Sensor-Messung und Herstellung derselben **dadurch gekennzeichnet**, daß zwischen einer handelsüblichen, hypodermischen Nadel und Spritze einer üblichen Probennahme-Anordnung für flüssige oder gasförmige Proben, vorzugsweise Blut, mittels passender Steckverbindungen (z. B. Luer) eine geeignete, sensorbestückte Meßkartusche mit integrierten Meßstandards für jeden damit erfaßbaren Analyten eingefügt wird und diese Anordnung in ein spezielles Handmeßgerät mit automatischer elektrischer Sensor-Kontaktierung und Codierung eingelegt wird, das die unterschiedlichen Analysenverfahrensabläufe, bzw. den Transport von Kalibrierlösungen und Probe automatisch steuert, wobei zusätzlich und automatisch neben einer Zwei-Punkt-Kalibrierung bzw. einem Standard-Additionsverfahren verfahrensmäßig weitere qualitätssichernde Maßnahmen ergriffen werden wobei die Ergebnisse vorzugsweise ausgedruckt werden und die Meßkartusche nach Gebrauch wie üblicher Klinikmüll entsorgt werden kann.

2. Verfahren zur Herstellung der Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkartusche aus einem leicht entsorgbaren und leicht in Massenspritzguß-Technik produzierbaren Kunststoff besteht, der in zwei Hälften hergestellt wird und die zusammengefügt den Meßkanal ergeben und wobei die verwendeten Chemo- und Biosensoren vorzugsweise simultan in einer vorgefertigten, planaren Multi-Analyt-Array-Version in Doppelmatrix-Membran-Technologie mit integrierter planarer Meßsignalableitung und/oder Spannungsversorgung in einem einzigen Arbeitsschritt in eine passende Aussparung des Kunststoffkörpers eingeklebt werden und die beiden Meßkartuschenhälften beim Zusammenfügen mit oder ohne zusätzliche abdichtende Elemente (Spacer) den Meßkanal durch entsprechende Aussparungen bilden.

3. Verfahren zur Herstellung der Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mikro-Version so hergestellt wird, daß die Chemo- und Biosensoren, die in Siliziumtechnologie, vorzugsweise in der Containment-Technik vorgefertigt sind, den Meßkanal schon enthalten, so daß sie als komplette Anordnung in eine passende Vertiefung in eine der Kartuschenhälften gesteckt werden und dabei automatisch den Kontakt zu einer elektronischen Verbindung zu Kontaktpunkten am Kartuschenrand schließen.

4. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mit besonderen Chemo- und Biosensoren bestückte Meßkartusche mindestens eine, vorzugsweise

BNSDOCID: <DE 19546535A1 | >

zwei Kalibrierungs- und Konditionierungslösungen in entsprechenden Kammern oder Kanälen mit oder ohne direkte Kontaktierung der Sensoren enthält, deren Fluß durch den zentralen Meßkanal mittels geeigneter Fluidiksteuerungen beim Einsetzen der Kartusche samt Nadel und Spritze in ein entsprechendes, dazugehöriges Handmeßgerät nach erfolgter Probennahme ebenso automatisch erfolgt, wie die Kontaktierung aller Sensoren und die Entleerung der Spritze, wobei als qualitätssichernde Maßnahme zusätzlich neben den verfahrensbedingten noch eine Überprüfung der in der Meßkartusche enthaltenen Mikro-Bezugselektroden durch Kontaktierung mit einer externen, im Handmeßgerät enthaltenen automatisch durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die analytisch-chemische Meßmethoden für die im Meßmodul untergebrachten Chemo- und Biosensoren zur Bestimmung einer Vielzahl von flüssigen und/oder gasförmigen Analyte, vorzugsweise zur schnellen, simultanen Bestimmung wichtiger klinisch- chemischer Parameter in Körperflüssigkeiten wie Blut, elektrochemischer oder optischer Natur sind und verfahrensmäßig qualitätssichernde Maßnahmen in Form einer Ein-Punkt-Kalibrierung mit zusätzlicher Richtigkeits-Überprüfung durch die Methode der Standard-Addition und/oder eine automatische Mehr-Punkt-Kalibrierung gehört, welches alles ohne zusätzlichen Arbeitsaufwand mittels einer geeigneten, ventilgesteuerten Durchflußtechnik nach dem Einsetzen der gesamten Nadel-Meßkartusche-Spritzen-Anordnung in das spezielle Handmeßgerät, software-gesteuert, automatisch abläuft und dazu keinerlei zusätzliche Lösungen bereit gehalten oder deren Daten übertragen werden müssen.

6. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach den Ansprüchen 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkartusche aus einem geeigneten, nicht leitenden Material besteht, daß sich leicht und preiswert in beliebigen Formen in Massen produzieren läßt, vorzugsweise aus extrudierbaren (Spritzguß-Technik) Kunststoffen, aus denen auch medizinische Artikel und/oder Spritzen bestehen, wobei die Meßkartusche einen Eingangs- und Ausgangsport, vorzugsweise mittels axialer Luer-Verbindungen besitzt und es damit zwischen einer handelsüblichen medizinischen Nadel und Spritze montiert werden kann, und mindestens ein mit einer Multi-Analyt-Kalibrier- oder Konditionierungslösung gefülltes Kompartiment sowie mindestens ein weiteres, leeres zur Aufnahme und zum Weitertransport der vermessenen Proben enthält, wobei sich alle Meßstandard-Kammern mittels mindestens einem Schiebe- oder Rückschlagventil unterschiedlich mit der Nadel und Spritze verbinden lassen, wobei letzteres beim Einsetzen der Kartusche mit oder ohne Nadel in das Handmeßgerät automatisch erfolgt, wodurch die Chemo- und Biosensoren, die vorzugsweise in einem zentralen Meßkanal positioniert sind, wechselweise und automatisch in Kontakt mit den Multi-Analyt-Standards und der Probe gebracht werden und der dazu notwendige Flüssigkeitstransport durch eine entsprechende, automatisierte Entleerung der probengefüllten Spritze mittels einer geeigneten Mechanik im Handmeßgerät erfolgt, wobei durch das Einsetzen der ganzen Vorrichtung oder nur des nadelbefreiten Teils gleichzeitig ein elektrolytischer Kontakt der jeweiligen Meßlösung mit einer sich im Handmeßgerät befindlichen, stabilen, nicht polarisierbaren, weiteren Bezugselektrode geschlossen wird.

7. Herstellungsverfahren der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Grundmaterial des Meßmoduls mit den eingelassenen, über Ventile verbindbaren Kompartimenten für die Standards und den vermessenen Proben ein Material verwendet wird, daß schadstoff- und rückstandsfrei verbrannt werden kann, wozu vorzugsweise Polycarbonate, Polypropylen, Polymethylmetacrylat (Plexiglas) u. a. gehören, kaum Metall verwendet wird und das Modul aus mindestens zwei vorgefertigten Teilen produziert wird, in die die Chemo- oder Biosensoren einseitig oder beidseitig in planarer oder pseudo-planarer Form als vorgefertigtes, funktionsfähiges Array einschließlich aller erforderlichen elektrischen, metallfreien Kontakte so eingelegt werden, daß sie dabei automatisch die äußeren Kontakte am Kartuschenrand bilden, bevor die Teile haltbar zusammengefügt werden, was durch Stecken, Kleben oder Verschrauben geschieht, und sie dadurch mittel entsprechender Aussparungen den eigentlichen Meßkanal bilden, wobei eine seitliche Kontaktleiste sowohl die Orientierung des Moduls beim Einschub in das Handmeßgerät festlegt, wie auch elektrische Kontakte zum Betrieb und zur Ablesung der einzelnen Chemo- und Biosensoren schließt.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die miniaturisierten Chemo- oder Biosensoren in mindestens einem, vorzugsweise rechteckigen und zentralen Meßkanal der Meßkartusche potentiometrischer, amperometrischer oder impidemetrischer Art sind, vorzugsweise planar aufgebaut sind und so leicht und bündig in einem flachen Meßkanal mit einem Gesamtvolumen unter 1 mL in einem geeigneten Kunststoff-Körper mit integrierten elektronischen Signal-Transduktions-Verbindungen zum äußeren Kartuschenrand hin hineinpassen und dort mit Hilfe eines dazugehörigen Handmeßgerätes zur Meßwerterfassung kontaktiert werden.

9. Herstellung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung die unterschiedlichen elektrochemischen Sensoren nach den Prinzipien der Potentiometrie, Amperometrie und Impedanz-Spektrometrie in einer planaren Papiertechnologie, z. B. als Doppelmatrixmembran Konstruktion ohne flüssigen Innenelektrolyt komplett in Niedertemperatur-Dickfilmtechnik (Doppelmatrixmembran) als Multi-Analyt-Serie in Streifenform vorgefertigt und bei der Herstellung nur in passende Aussparungen im betreffenden Meßkartuschenteil eingelegt werden, wobei dabei auch die notwendigen elektrischen Verbindungen aus einem leicht zu entsorgenden, elektronenleitenden Material, beispielsweise Graphit, Glassy Carbon, Kohlepaste oder leitfähiges Polymer zu den betreffenden äußeren Kontakten des Meßmoduls, über die die Sensorsignale in einem Handmeßgerät abgefragt werden, gegeben sind, wozu auch zusätzliche, kanalbildende Spacer benutzt werden können die einen Andruck und Abdichtung der Sensorfolie ermöglichen.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,

RNSDOCID: <DE 19546535A1_I_>

dadurch gekennzeichnet, daß anstelle der integrierten elektronenleitenden Meß-Signal-Transduktion über die Rückseiten der vorzugsweise planaren Meßelektroden-Rückseiten zu den äußeren Abgriff-Kontakten der Meßkartusche elektrolytgelgefüllte Vertiefungen die sog. Innenableitung der planaren ionenselektiven und gasdurchlässigen Membranen darstellen, und die durch den dazu passenden Sensor-Meßstreifen abgedeckt werden und auf der anderen Seite in Kontakt mit der elektronenleitenden Verbindung nach außen stehen, wobei auch alle amperometrischen Meßzellen so aufgebaut sind.

11. Vorrichtung nach den Ansprüchen 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß eine thermodynamisch reversible innere Potentialableitung für alle elektrochemischen Chemo- und Biosensoren dadurch erreicht wird, daß in der ionenselektiven Membran, der inneren Elektrolytlösung und in der Phase der elektronenleitenden Verbindung, z. B. Graphit, Graphit plus Polypyrol, Polypyrol, Polyethylen u. a. stabile und umwelttechnisch leicht entsorgbare Redox-Systeme mit hoher Standardaustauschstromdichte in einem Konzentrationsbereich 0,1 Prozent bis gesättigt eingebracht sind.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Makro-Bezugselektrode im Handmeßgerät, die über den elektrolytischen Kontakt mit der Probeflüssigkeit in der Kanüle oder durch unmittelbaren Kontakt mit der nadelseitigen Steckverbindung der Meßkartusche mit den Meßsensoren in Verbindung steht, von der gleichen Art ist wie die der Ableitung der elektrochemischen Sensoren und daß der gelverfestigte Bezugselektroden-Stromschlüsselelektrolyt im Handmeßgerät mindestens einer Gesamtmenge von 0,01 Gramm-Äquivalenten entspricht und durch eine Septumkappe zugänglich ist.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß für besondere Mikroprobennahmen die unterschiedlichen Chemo- und Biosensoren in einer Silizium-Mikro-Technologie mit genau definierbaren Containments mit genau definierbaren Kontaktflächen zum Meßmedium und mit Rückseitenkontakt gefertigt werden, wobei die Meßkanalbildung durch Mikro-Aussparungen in diesen Werkstoff und eines Anodischen Bondings gegen eine entsprechende Glasplatte durchgeführt wird und die komplette, Mikro-Durchfluß-meßzellen von nur wenigen Mikrolitern Fassungsvermögen in passende Aussparungen von zwei Meßkartuschen-Hälften mit entsprechenden Kontaktpunkten für den Betrieb und/oder die Signal-Transduktion und Vermessung im gleichen Handmeßgerät wie beim Makro-Meßmodul eingefügt werden.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkartusche neben dem zentralen Meßkanal mit den chemischen Sensoren mindestens zwei geeignet dimensionierte Kammern enthält, die mit einer den Sensoren entsprechenden Multi-Analyt-Kalibrier-, Multi-Standard- und/oder Konditionierungslösung gasdicht, partiell oder voll gefüllt sind, wobei die einzelnen Kammern mit oder ohne zusätzliche, verschiebbare Trennwände für die unterschiedlichen Lösungen und die Probe zum Zwecke der Kalibrierung, der Messung und/oder der der Richtigkeitskontrolle und/oder der Entsorgung und oder eines weiteren Probentransportes einzeln oder zusammen, parallel oder sequentiell mit dem Meßkanal an unterschiedlichen Stellen mit mindestens zwei einfachen Schiebeventilen oder Rückschlagventilen in Verbindung gebracht werden können und der jeweilige Inhalt in Kontakt mit den Sensoren gebracht werden kann.

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Förderung der einzelnen, luftseparierten Flüssigkeitssegmente aus den Kompartimenten durch den Meßkanal der Meßkartusche zur Kalibrierung, Analyt-Messung und Kontrollmessung mittels einer automatisierten, mechanischen Kraftausübung auf den Spritzenkolben nach Einbau der Probennahme-Vorrichtung in das Handmeßgerät erfolgt und die Flußsteuerung mittels einfacher Schiebeventile hinter den beiden Steckverbindungen so erfolgt, daß das Meßmodul auslieferungsmäßig mit dieser Ventilstellung zunächst mit Hilfe einer Spritzenkolben-Bewegung in Richtung Entleerung eine erste Kalibierlösung vom Vorrats-Kompartiment in den bis dahin trockenen Meßkanal transportiert und anschließend eine Probe in die Spritze gezogen wird, wobei beim Einsetzen der Anordnung in das Handmeßgerät die betreffenden Ventile durch mechanischen Einpassungsdruck so umgestellt werden, daß nunmehr beim automatischen Entleeren der Spritze über einen Umweg über die entsprechenden kalibrationslösungsgefüllten Kammern weitere Kalibrier- oder Konditionierungslösungen an den Sensoren vorbeigeführt werden bevor die Probe vermessen wird.

16. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die elektrochemischen Chemo- und Biosensoren in einer geeigneten, den Sensoren entsprechenden Multi-Analyt-Kalibrier- und Konditionierungs-Lösung aufbewahrt werden, deren Volumen bekannt ist oder gegenüber dem Probenvolumen vernachlässigt werden kann, und die sich herstellungsseitig im Meß-Kanal des Meß-Moduls befindet, der an beiden Öffnungen gasdicht bis zur Anwendung verschlossen ist.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Meß-Modul mindestens eine gesonderte Proben-By-Pass-Leitung von der Nadel zur Spritze enthält, die herstellerseits offen ausgeliefert wird, und daß durch das Einschieben der Gesamt-Anordnung in das Handmeßgerät entsprechende Schiebeventile am Meß-Modul automatisch betätigt werden, die dafür sorgen, daß bei einer die Probe ausstoßenden Spritzen-Kolben-Bewegung diese in den Meß-Kanal gelenkt wird, in dem sie die Kalibrierlösung von den Sensoren verdrängt und über eine weitere automatische Ventilsteuerung vor der Nadel in einen entsprechend großen Vorratsbehälter mit Air-Vent Vorrichtung im Meß-Modul überführt von wo es aber nach Messung und Verdrängung des gesamten Probevolumens aber durch erneutes Ansaugen der Spritze erneut vermessen wird und nach der Methode der Standard-Addition im Handmeßgerät automatisch ausgewertet wird.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Handmeßgerät die Sensor-Art und Position über eine Barcode Markierung auf der Meßkartusche erfährt und daß

BNSDOCID <DE 19546535A1 >

nach dem Einlegen der Probennahme-Anordnung in einen geeigneten passenden Einschub die Messungen erst dann startet, wenn durch eine automatische Leitfähigkeitsmessung festgestellt wird, daß der elektrolytische Kontakt der Sensoren mit der Makro-Bezugselektrode im Handgerät, der mittels Durchstoßen eines Septums vor dem Stromschlüsselelektrolyt geschlossen wird, besteht.

19. Vorrichtung nach einem der oben erwähnten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das spezielle Handmeßgerät zum Auslesen der Meßkartusche batterie- oder akkubetrieben ist, keine Kabelverbindungen zu schließen sind sondern es zum Wiederaufladen über geeignete Kontakte in entsprechenden Halterungen gegeben wird und daß eine mikroprozessorgesteuerte Logik und Auswertung/Berechnung und Steuerung des Mechanismus der Spritzenentleerung betrieben wird, die Plausibilitätstests Standard-Additions-Berechnungen mittels mit Barcodes an der Meßkartusche eingespeiste Kalibrierdaten durchführt und die Messabfolge erst dann startet, wenn die im Handgerät untergebrachte Makro-Bezugselektrode einwandfreien elektrolytischen Kontakt mit der Meßlösung hat, das durch eine Leitfähigkeitsmessung festgestellt wird, wobei diese Meßmethode bei Blut als Probeflüssigkeit auch noch weitere klinisch-chemische Parameter erfaßt und die Datenausgabe mittels eines geeigneten Displays, Drucker oder Datenfernübertragung dem Arzt sofort verfügbar macht.

20. Vorrichtung nach einem der oben erwähnten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das tragbare kabellose Handmeßgerät zum Auslesen der Meßkartusche neben einen elektrischen Stellantrieb zur Bewegung einer eingespannten Spritzenkolbenstange alternativ die Spritzenentleerung auch aus Federkraft bewerkstelligen kann und daß das Handmeßgerät ein Kontroll-Feld und/oder eine Funktionsüberprüfung aufweist, auf dem evtl. Störungen und/oder Meßunsicherheiten mit Sensor-Identifikation durch geeignete Maßnahmen, wie beispielsweise farbige Leuchtdioden oder blinkende Analyt-Anzeigen auf einem Display angezeigt werden.

21. Verfahren nach einem der oben erwähnten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Probe Blut vorliegt und eine preiswerte, klinikübliche, hypodermische Nadel und Spritze bzw. ein arterieller Katheter Anschluß vorliegt und alle wichtigen Blutparameter, wie beispielsweise Elektrolyte, pH, pCO2, O2, Glucose, Kreatinin, Lactat, Blutfette, Cholesterin, BUN, LDH, CK, Pyruvat, Ascorbin, Phosphat, Phenylalanin, Bilirubin, Thyrosin, Protein, ASAT, alkalische und saure Phosphatase, Lipase, Amylase Cholinesterease u. a. mittels Sensoren erfaßbare mit diesem Meßmodul in Mini- (Doppelmatrix-Membran-Sensoren) oder Mikro-Ausführung (Containment-Sensoren in Si-Technologie) genau und zuverlässig mittels qualitätssichernder Maßnahmen vermessen werden.

22. Verfahren und Vorrichtung nach einem der oben erwähnten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mit Hilfe geeigneter Biosensoren mittels immunologischer und/oder enzymatischer Prinzipien Blut- oder Harnproben auf weitere Stoffe, vorzugsweise Drogen oder Dopingmittel schnell und zuverlässig untersucht werden.

23. Verfahren und Vorrichtung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkartusche neben den verschiedenen Kammern zur Aufnahme der Kalibrationslösungen auch immunologische Spülpuffer und Enzymsubstratlösungen sowie eine Antikörper- oder Antigen-beladene Festphase enthält und durch eine geeignete Fluidiksteuerung alle Immuno-Assays nach der ELISA-Methode mit Hilfe einer Spezialversion des Handmeßgeräten durchführbar sind.

24. Verfahren nach einem der oben erwähnten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß alle Meßmodule in gasdichten, zuvor mit dem Kalibrierpartialdruck äquilibrierten, gasdichten, metallisierten Plastikbeuteln verschweißt ausgeliefert werden, die erst unmittelbar vor der Messung geöffnet werden.

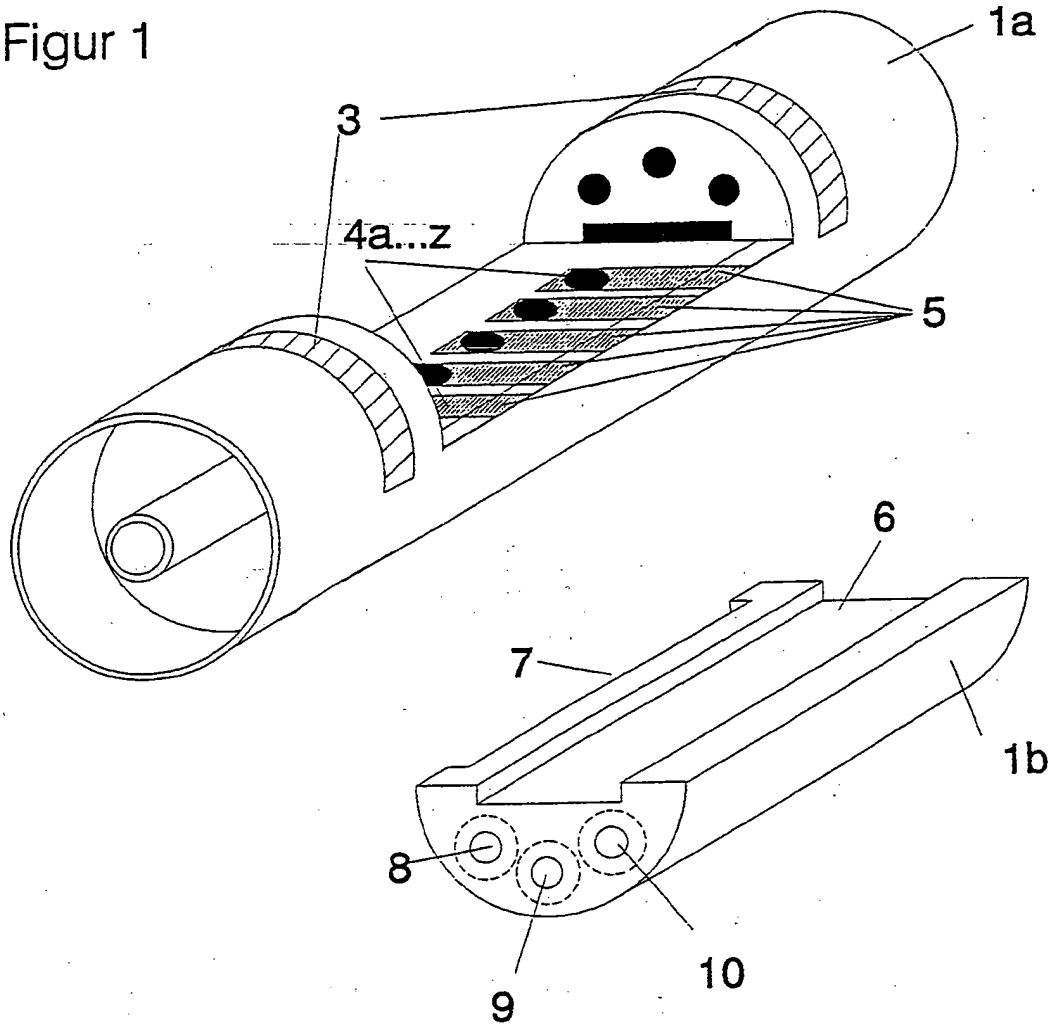
25. Verfahren und Vorrichtung nach einem der oben erwähnten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mit dem Einlegen des Meßmoduls in das Handmeßgerät beim Einspannen der Schubstange des Spritzekolbens eine Zugfeder gespannt wird, die dann elektronisch durch einen Blockiermechanismus gesteuert die Verschiebe-Arbeit des Kolbenhubs in Richtung Entleerung leistet.

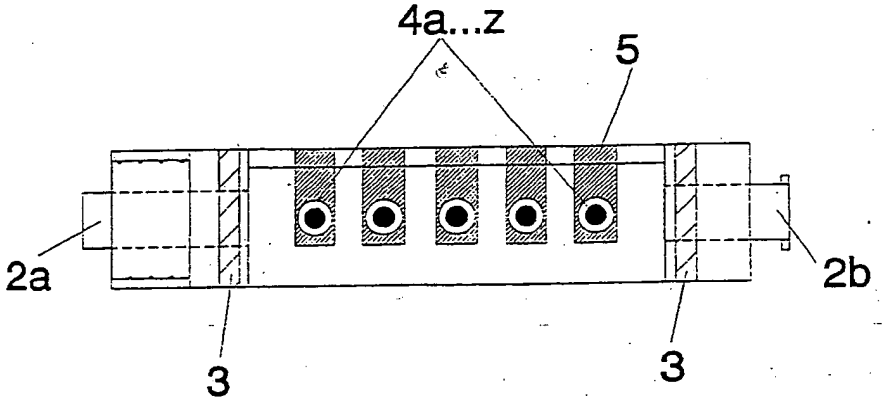
Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

PNSDOCID: <DE 19546535A1 | >

Nummer: DE 195 46 535 A1
Int. Cl.[6]: A 61 B 5/14
Offenlegungstag: 19. Juni 1997

Figur 1

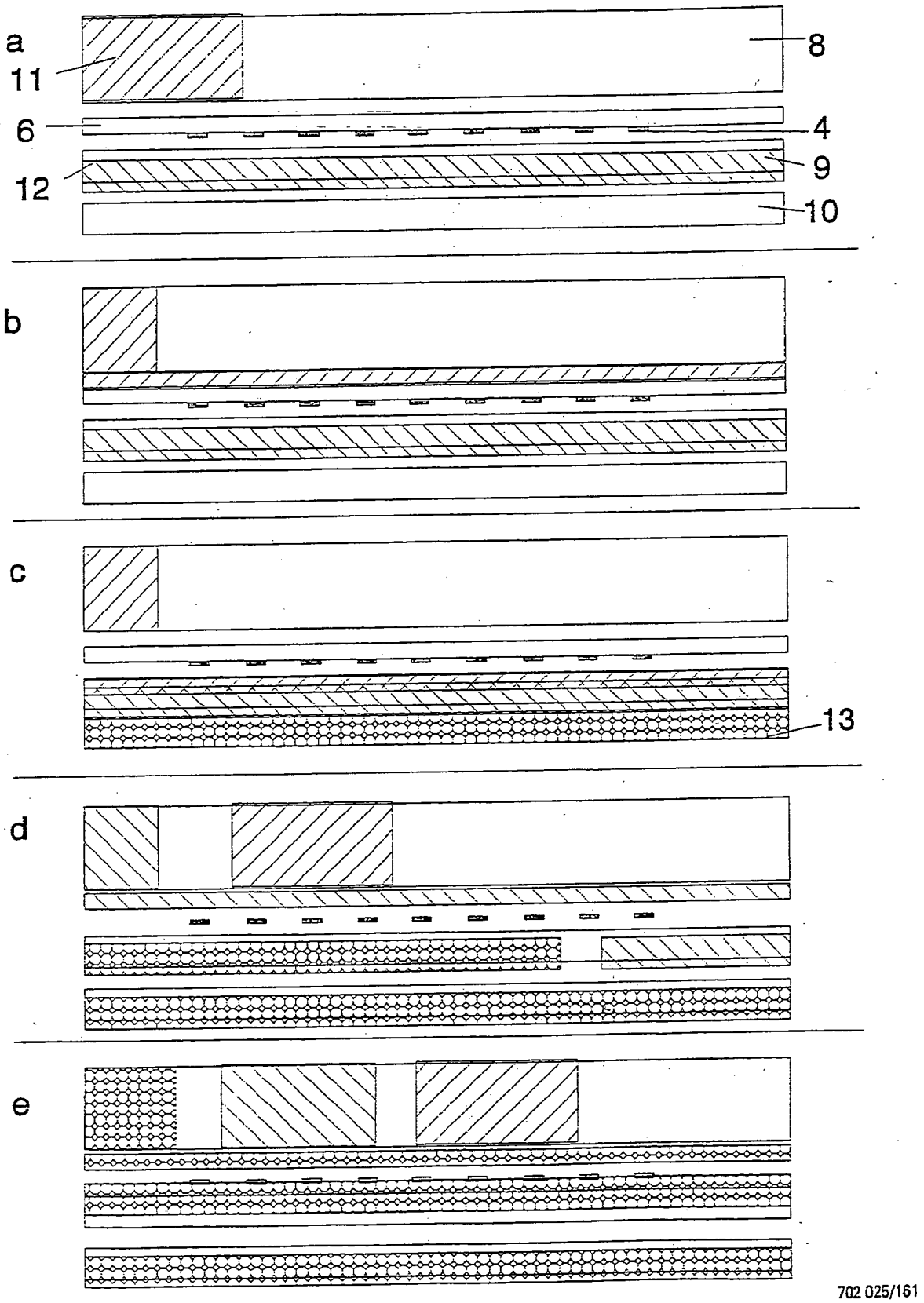




BNSDOCID: <DE 19546535A1 | >

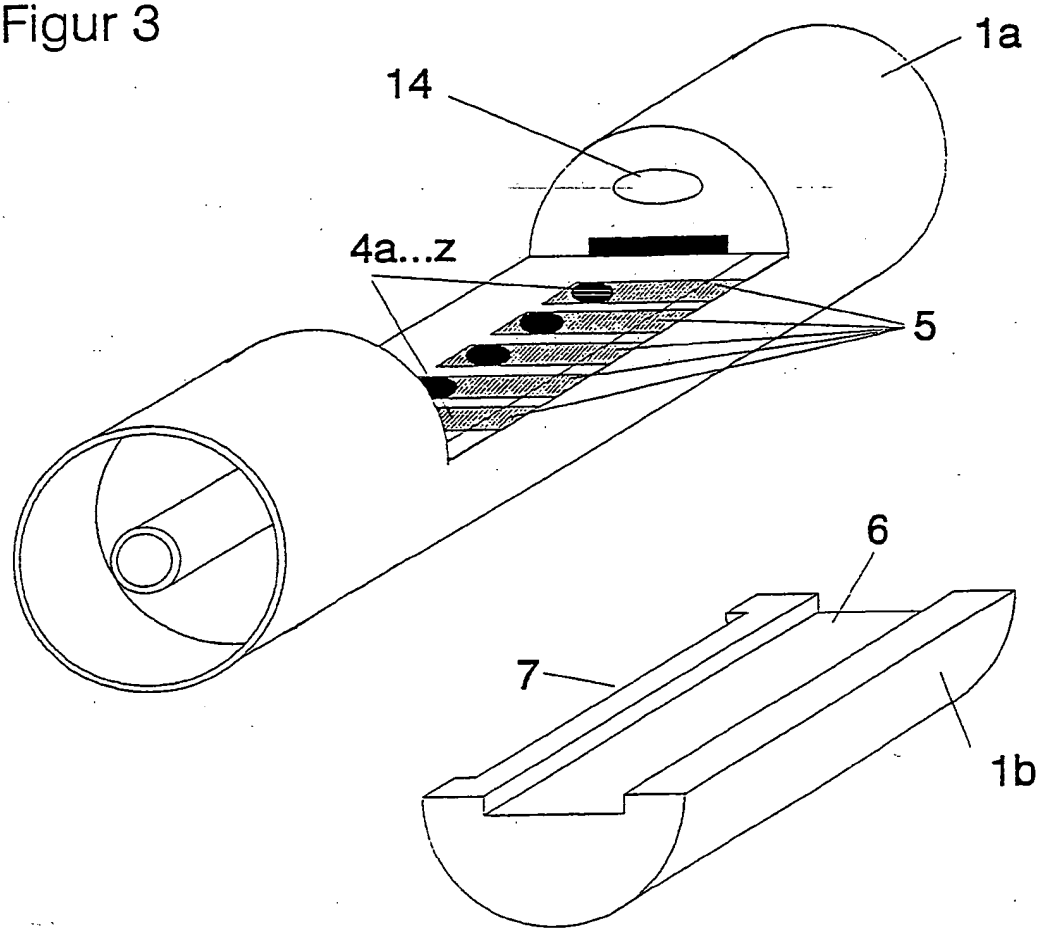
Nummer: DE 195 46 535 A1
Int. Cl.[6]: A 61 B 5/14
Offenlegungstag: 19. Juni 1997

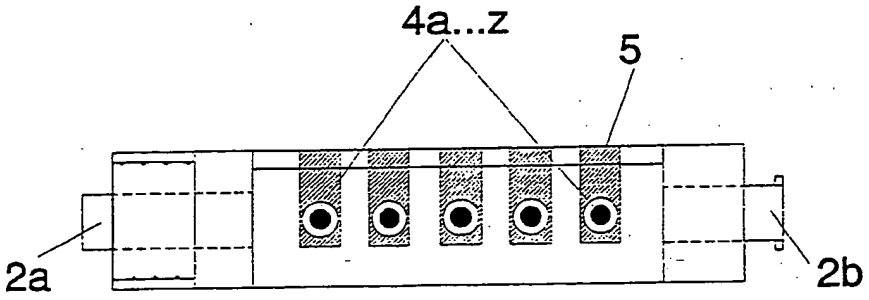
Figur 2



Nummer: DE 195 46 535 A1
Int. Cl.[6]: A 61 B 5/14
Offenlegungstag: 19. Juni 1997

Figur 3

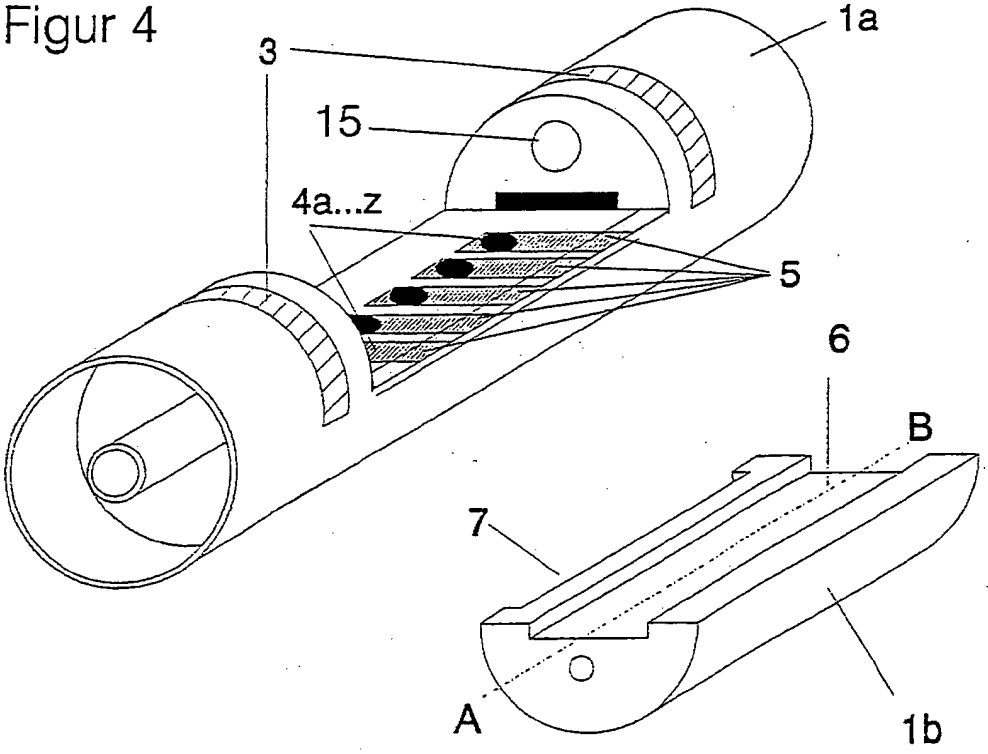


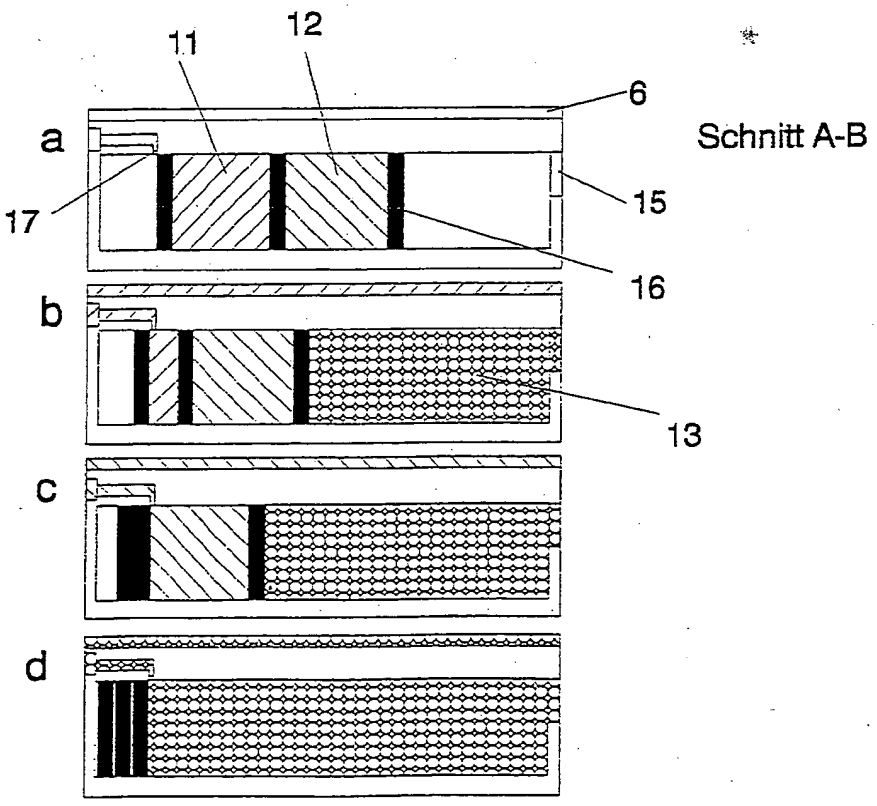


BNSDOCID: <DE 19546535A1 | >

Nummer: DE 195 46 535 A1
Int. Cl.[6]: A 61 B 5/14
Offenlegungstag: 19. Juni 1997

Figur 4





Schnitt A-B

702 025/161

BNSDOCID: <DE 19546535A1 | >